

Aus dem II. Anatomischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Willy Schwarz

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG
ÜBER DEN WANDBAU DER GROSSEN GEFÄSSE
ZUM ZEITPUNKT DES KARDINALVENENSYSTEMS
BEI DER MAUS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rainer Borowski

aus Danzig

1972

Aus dem II. Anatomischen Institut
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Willy Schwarz

Elektronenmikroskopische Untersuchung
über den Wandbau der großen Gefäße zum
Zeitpunkt des Kardinalvenensystems
bei der Maus



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rainer Borowski
aus Danzig

Referent: Professor Dr.med. Hans-Joachim M e r k e r

Korreferent: Professor Dr.med. Jorge Cervós-Navarro



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2. Juni 1972

Inhaltsverzeichnis	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	8
Befunde	10
Diskussion	23
Zusammenfassung	28
Literaturverzeichnis	
Bildanhang	

E i n l e i t u n g :

Die folgende Beschreibung und Deutung der Feinstruktur der großen Gefäße in der Höhe der Urniere ist nur dann sinnvoll durchzuführen, wenn die Verknüpfung der örtlichen Gefäße mit dem Gesamtsystem und ihre funktionelle Bedeutung einigermaßen bekannt sind. Nur dann wird die Dynamik der Umstellungen, Entwicklungen und Veränderungen der funktionellen Anforderungen voll verständlich. Es soll deshalb zunächst mit einer kurzen zusammenfassenden Darstellung der Entwicklung und des Zustandes des Gefäßsystems in dem uns interessierenden Zeitraum begonnen werden.

Zum Zeitpunkt der Entwicklung der Primitivorgane reicht die Diffusion allein zur Versorgung des Keimes nicht mehr aus und muß von einem primitiven Kreislaufsystem unterstützt werden. Die ersten Anlagen liegen als lokale Verdickungen im extraembryonalen Mesoderm in der Nähe des Entoderms auf dem Dottersack. Diese sog. Blutinseln oder Angioblasten stammen wahrscheinlich von Zellen ab, die amöboid vom Primitivstreifengebiet in die Splanchnopleura gewandert sind (His 1900). Aus den Blutinseln differenzieren sich zwei Zelltypen, die peripher gelegenen Endothelzellen und die zentral gelegenen Blutzellen. Durch Bildung von Plasma werden die Blutinseln aufgelockert, und die Blutzellen werden frei (Maximow 1909, Haar 1971). Durch fortgesetzte Sprossung der Endothelien, ausgehend vom Angioplasten, wird der Dottersack von einem Kapillarnetz überzogen und erreicht über den Haftstiel den Embryo. Es ist noch nicht geklärt, ob aus diesen eingewanderten Kapillärsträngen die ersten intraembryonalen Blutgefäße und die paarige Aorta ascendens und descendens hervorgehen (His 1900, Bremer 1922), oder ob die ersten intraembryonalen Kapillaren in situ aus dem Mesoderm des Embryos entstehen (Rückert und Mollier 1906). Durch die Injektionstechnik konnte gezeigt werden, daß die Entwicklung der embryonalen Gefäße immer über die Bildung von Kapillarnetzen verläuft. Die primäre Aussprossung von Kapillaren scheint vom umgebenden Gewebe induziert (Evans 1909). Anders ist es nicht zu verstehen, daß

auf dem ganzen Dottersack, ausgehend von den Blutinseln, scheinbar regellos Kapillaren sich vernetzen, während im Embryo solche Vorgänge nur in ganz bestimmten Gebieten zu sehen sind, z.B. die Kapillarsprossungen beiderseits der Neuralrinne, aus denen sich zum Zeitpunkt der Somitenentstehung die beiden Aorten entwickeln (Türstig 1884). Von den ersten entwickelten Gefäßen wachsen also, bei schon bestehender Zirkulation, Kapillaren nur in ganz bestimmten Gebieten aus, während andere noch frei von Kapillaren bleiben. Die Vergrößerung eines kapillarisierten Gebietes erfordert aber einen verstärkten Zufluß bzw. Abfluß von Blut. Unter dem Einfluß der Blutströmung werden günstig gelegene Kapillaren bevorzugt. Dadurch kommt es zu einer Kaliberzunahme bestimmter Kapillaren. Andere, weniger günstig gelegene Kapillaren werden eingeschmolzen.

Die bemerkenswerte Konstanz der topographischen Lage der späteren Gefäße allerdings läßt sich nicht allein mit hämodynamischen Einflüssen erklären, sondern muß auf genetische Einflüsse zurückgeführt werden. Die größere Variationsbreite auf der venösen Seite dagegen ist vorwiegend hämodynamisch zu erklären. Der Wandbau der ersten größeren Gefäße entspricht dem der Kapillaren. Der spezifische Wandbau von Arterien und Venen erfolgt später als funktionelle Anpassung an die sich ändernden hämodynamischen Verhältnisse. Dabei entwickeln sich aus dem Kapillargeflecht in Höhe der vorderen Darmpforte die zuführende, paarige V. omphalomesenterica (V.vitellina), die in die caudale Herzanlage, dem späteren Sinus venosus, mündet, und die abführende, paarige A.omphalomesenterica, die aus der Aorta entspringt. Damit entsteht ein Dottersackkreislauf der solange bestehen bleibt, bis er von einem Chorionkreislauf ersetzt wird, was bei den verschiedenen Säugern unterschiedlich lange dauert.

Mit der Entwicklung der beiden ausschließlich intraembryonalen, paarigen Vv.cardinales ant. und post., die das Blut aus dem Kopfgebiet, der vorderen und hinteren Körperregion sammeln und zum Herzen zurückleiten, entsteht innerhalb des Embryos eine funktionelle Trennung zwischen arteriellen und venösen Gefäßen. Die Anordnung der großen arteriellen und venösen

Gefäßstämme zueinander unterscheidet sich jedoch grundsätzlich von der nach der Geburt. Die Anordnung wird von der venösen Seite her verändert. Es können entwicklungsgeschichtlich zwei Typen von Venen, primäre und sekundäre, unterschieden werden. Die primären Venen liegen den entsprechenden Arterien gegenüber, eine Anordnung wie sie in Gehirn und Lunge zu finden ist, während die sekundären Venen die entsprechenden Arterien begleiten. Die sekundären Venen oder Vv.comites entstehen aus Wachstumsverschiebungen oder sind Neubildungen, die die primären Venen ersetzen (Evans 1911). Die Umstellung vom primären Zirkulationstyp auf den sekundären ist bei der Gefäßentwicklung der Extremitäten gut zu verfolgen (Hochstetter 1890). Der Ursprung der V. cardinalis ant. ist der primäre Kopfplexus. Sie ist beim Hühnerembryo mit 15 Somiten als Kapillarstrang lateral der Aorta zu finden. Sie mündet caudal der Herzanlage in die V.omphalomesenterica, einem Gefäßabschnitt, der später zum Sinus venosus wird. Das schnelle Auswachsen des Kopfes und der Entwicklung des Gehirns erfordert eine Kaliberzunahme der zu- und auch abfließenden Gefäße. Zur Wurzel der vorderen Kardinalvene wird die V.capitis med., eine Sammelvene, die medial der Nn.V, VII, VIII und der Labyrinthanlage verläuft. Der Abfluß wird bald von der V.capitis lat., die lateral der Nn. V - XII verläuft, übernommen. Diese ist dann später für den Hauptabfluß aus dem Kopfbereich verantwortlich und bleibt als V.jugularis erhalten.

Die Entstehung der V.cardinalis post. läßt sich auf zwei Kapillarsysteme zurückverfolgen. Aus dem Gebiet der Mündung der V.cardinalis ant., dem späteren Ductus Cuvieri, sproßt eine Kette von Kapillaren nach caudal in die Splanchnopleura. Auch aus der Aorta wachsen segmentale Kapillaren nach dorso-lateral, gewinnen Anschluß an die craniale Kapillarkette aus dem Ductus Cuvieri und knicken nach caudal ab. Die segmentalen Aussprossungen gegenüber den Einschnürungen zwischen den Ur-segmenten verläuft zeitlich von cranial nach caudal, so daß die Kapillarkette successiv nach caudal verlängert wird. Die segmentalen Kapillarsprossungen werden später zu den segmentalen Arterien, also Gefäßen, deren Entwicklung nicht über eine primäre Kapillarisierung verläuft, sondern mit der Aussprossung

einer Kapillare die definitive Lage erreicht wird (Evans 1909, Grafe 1905). Weiteres Aussprossen von segmentalen Kapillaren aus der Aorta verstärkt den Rückfluß und damit das Kaliber der V.cardinalis post., die jetzt eine bis zur Rückbildung bestehende bleibende Lage zur Urniere und dem Wolff'schen Gang eingenommen hat. Sie liegt dorsal vom Wolff'schen Gang, der dorsolateral von der Urniere liegt (Grünwald 1938). In diesem Stadium können Venenlumina medio-ventral von der Kardinalvene gefunden werden, die noch kein einheitliches Gefäßrohr darstellen (Felix 1911). Dieses noch nicht zusammenhängende Gefäß, die V.subcardinalis, entsteht aus Kapillarsprossungen der V.cardinalis post. und bildet mit dieser ein "Pfortadersystem" der Urniere, die aber nur bei einigen Säugern, z.B. Schwein und Kaninchen, funktions-tüchtig wird (Bremer 1916).

In der weiteren Entwicklung wird der bilateral symmetrische Bauplan des Venensystems in dieser Region verlassen. Teils durch genetische, teils durch mechanische Einflüsse werden bestimmte Gefäßbahnen eingeschmolzen, neue angelegt oder schon vorhandene in der rechten Körperhälfte bevorzugt, so daß der gesamte Rückfluß aus der unteren Körperregion zum Herzen über ein großes unpaariges Gefäß, der V.cava inf. verläuft. Die V.subcardinalis wächst nach caudal und bekommt Anschluß an die V.sacrocardinalis, einem paarigen Gefäß, das von der V.cardinalis ausgeht, aber im Gegensatz zu ihr dorsal von der A.umbilicalis verläuft und das Blut der unteren Extremität der entsprechenden Seite aufnimmt. Zwischen beiden Vv.sacrocardinales entstehen plexusartige Anastomosen, aus denen die paarige V.caudalis hervorgeht.

Zwischen beiden Vv.subcardinales, über die Mittellinie ventral der Aorta, bildet sich die Anastomosis intersubcardinalis. Die rechte Subcardinalvene wächst nach cranial und gewinnt Anschluß an die V.hepatis revehens und damit an den Sinus venosus. Die V.hepatis revehens ist das abführende Gefäß der Leber, dessen Gefäßsystem sich aus dem primär extraembryonal, bilateral symmetrisch angelegten Dottersack- und Nabelvenen entwickelt hat.

Anastomosen zwischen der V. cardinalis post. und der V. subcardinalis einer Seite verlegen den Hauptrückfluß zum Herzen von den Kardinalvenen auf die Subkardinalvenen, wobei die linke ihr Blut über die Anastomosis intersubcardinalis in die rechte ergießt. Die Vv. cardinales post. werden gleichzeitig mit den Urnieren zurückgebildet. Der Rückfluß aus der rechten Beckenregion und der rechten Extremität bevorzugt eine Anastomose der rechten V. sacrocardinalis mit der paarigen Caudalvene und der rechten V. sacrocardinalis, so daß dieses Gefäß cranial der Anastomose, der späteren V. ilica comm. sin., obliteriert und damit die Verbindung zur linken V. subcardinalis unterbrochen wird. Das durch den nach rechts verlegten Rückfluß großkalibrige Gefäß, die V. cava inf., ist aus genetisch unterschiedlichen Gefäßabschnitten zusammengesetzt. Caudal aus der pars sacrocardinalis, oberhalb davon aus der pars subcardinalis und cranial aus der pars hepatica. Damit ist die Umstellung von einem primären auf ein sekundäres Venensystem in dieser Region abgeschlossen. Die weitere Ausbildung des Venensystems ist gekennzeichnet durch eine Zunahme der Asymmetrie zugunsten der rechten Seite und der Entwicklung der Wand.

Bei der Durchsicht der Literatur stellt sich heraus, daß trotz Entwicklung zahlreicher neuer morphologischer Methoden, die Entstehung dieser eben besprochenen Gefäße noch nicht zytologisch und feinstrukturell bearbeitet worden ist. Elektronenmikroskopisch wurde bisher nur beobachtet die Entwicklung der Kapillaren auf der einen Seite und die Genese der typischen Interzellulärsubstanzen in der Wand der großen Gefäße, z.B. Elastin, auf der anderen Seite. Bei der Kapillarentwicklung sind im wesentlichen das Einsprossen der Gefäße in das Zentralnervensystem und die Bildung neuer Gefäße im Granulationsgewebe berücksichtigt worden. Dabei interessierte besonders das Problem der Sprossung, Lumenbildung und Ausreifung der Endothelbarriere. Die Arbeiten an den Bindegewebssubstanzen an den bereits ausgebildeten großen Gefäßen beschäftigen sich fast ausschließlich mit der Elastogenese und der Fibrillogenese. Zwischen diesen Forschungsschwerpunkten klafft eine Lücke. Sie umfaßt die eigentliche, deskriptive

Feinstruktur der bereits funktionstüchtigen größeren Gefäße, deren Wandbau aber noch nicht in Richtung auf einen muskulären, elastischen oder venösen Gefäßtyp ausdifferenziert ist. Aus diesem Grunde fehlen die funktionelle Deutung und die morphologischen Grundlagen, um die zu dieser Zeit herrschenden Permeabilitätsverhältnisse und Kreislaufbedingungen im frühen Embryo verstehen zu können. Darüber hinaus darf nicht vergessen werden, daß diese Gefäße einem ständigen Wandel unterworfen sind. Neben den ausgeprägten Gefäßveränderungen kommt es auch noch zu tiefgreifenden Umstellungen in der Blutzirkulation, z.B. zur Umkehr der Strömungsrichtung in der V.subcardinalis. Es muß also die Hämodynamik aufrecht erhalten werden, ohne daß ein starres Bindegewebsgerüst, das diese morphogenetischen Vorgänge hemmen könnte, bereits aufgebaut ist. Diese besondere funktionelle Situation müßte aus dem elektronenmikroskopischen Bild ablesbar sein. Außerdem wäre es interessant, neben den schnellen Wachstumsprozessen auch die zahlreichen Einschmelzungen morphologisch darzustellen. Zweifellos müssen bis zur Prägung des endgültigen Gefäßsystems eine Anzahl von bereits gebildeten Blutbahnen wieder stillgelegt und abgebaut werden. Auch hier spielt der sog. physiologische Zelltod eine wichtige morphogenetische Rolle. Dieser Zeitraum mit seiner Vielzahl dynamischer Vorgänge ist bisher noch nicht mit elektronenoptischer Technik bearbeitet und diskutiert worden. In eindrucksvoller Weise spielen sich solche Vorgänge besonders zur Zeit des Funktionierens des hinteren Kardinalvenensystems ab. Wir versuchten deshalb mit Hilfe der Elektronenmikroskopie das morphologische Verhalten bei Mäuseembryonen zu untersuchen. Aus Serienschnitten von Mäuseembryonen vom 9. bis zum 12. Tag konnten wir lichtmikroskopisch den Zeitpunkt der Entwicklung des Kardinalvenensystems ermitteln, um elektronenoptisch gezielt zu folgenden Fragen Stellung zu nehmen:

Wie wachsen die bereits angelegten Gefäße
in die Länge, und wie vergrößern sie ihr
Lumen?

Wie ist ihr Wandbau beschaffen, der trotz Fehlen eines Bindegewebsgerüsts den bestehenden hämodynamischen Einflüssen gerecht wird?

Wie manifestieren sich die ablaufenden Obliterationen und Nekrosevorgänge an den Gefäßen morphologisch?

Um vergleichende Werte zu erhalten, sollen bei der Diskussion nicht nur die Gefäße des Kardinalvenensystems und der Aorta, sondern auch kleinere Gefäße berücksichtigt werden.

Material, Methoden:

Als Material verwendeten wir Mäuse des Stammes NMRI. Die Tiere wurden in Makrolon-Käfigen mit Altromin und Leitungswasser ernährt. Die Ställe wurden temperatur- und feuchtigkeitsgeregelt. Die Verpaarung erfolgte im Oestrus zwischen 7.30 und 9.30 Uhr. Da um 8.00 Uhr 80 % der Weibchen spermienn positiv sind, wird 8.00 Uhr als Zeitpunkt 0 und als Schwangerschaftsbeginn gewertet. Die folgenden 24 Stunden entsprechen dem Tag 0. Die Stundenzahlen werden auf 8.00 Uhr bezogen und können daher genauer angegeben werden.

Für diese Arbeit wurden Mäuseembryonen von Tag 10 und 11 verwendet. Nach Dekapitation der Muttertiere und Schnittentbindung erfolgte sofortige Fixierung der Embryonen in toto.

Zur lichtmikroskopischen Untersuchung erfolgte die Fixierung in Carnoy'scher Lösung und die Einbettung in Paraplast. Es wurden Serienschritte mit unterschiedlichen Schnittrichtungen angefertigt und mit HE, PAS und van Gieson gefärbt.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden die Embryonen in einer modifizierten Karnovsky-Lösung fixiert (3% destilliertes Glutaraldehyd, 3% Paraformaldehyd in 0,1 M Cacodylatpuffer pH 7,2). Nach mehrmaligem Waschen schließt sich die Nachfixierung in gepuffertem (Cacodylat, pH 7,2) 1% Osmiumtetroxyd an. Ein Teil des Materials wurde mit einem Zusatz von Rutheniumrot (Myers et al., 1969) fixiert: 1,4 % Glutaraldehyd (0,1 M Cacodylatpuffer) mit einem Zusatz von 1500 ppm Rutheniumrot für 1-2 Stunden, mehrmaliges Waschen in 0,1 M Cacodylatpuffer mit einem Zusatz von 800 ppm Rutheniumrot und schließlich Nachfixation in 2 % Osmiumtetroxyd (0,5 Cacodylatpuffer pH 7,2) mit einem Zusatz von 400 ppm Rutheniumrot.

Nach stufenweiser Entwässerung in der Acetonreihe erfolgte die Einbettung in Micropal (= Vestopan der Firma Ferak Berlin). Um die technischen Schwierigkeiten bei der Einbettung relativ großer Objekte bei der Orientierung und

bei der Herstellung gut lokalisierter Schnitte zu umgehen, wählten wir die sog. Flacheinbettung. Dabei werden auf eine bereits polimerisierte Kunststoffschicht in einer Plexiglasschale die Embryonen flach aufgelegt und in dieser Stellung ausgegossen. Teile von Embryonen lassen sich dann mittels einer Laubsäge isolieren. Nachdem der herausgesägte Schnitt zu einem Block bearbeitet ist, folgt zunächst die Orientierung im lichtmikroskopischen Schnitt. Dazu wurden, nach grobem Zuspitzen des Objektes, etwa 1 my dicke Schnitte annähernd vertikal zum Embryo hergestellt und mit alkalischer Giemsa-Lösung bei 60°C gefärbt. Nach Erreichen einer bestimmten Schnittstelle und Schnittebene, wird der Block für die elektronenmikroskopische Schnittechnik zugespitzt. Zur Herstellung der Dünnschnitte verwendeten wir LKB und Reichert Ultramikrotome. Zur Kontrastierung benutzten wir Uranylacetat und Bleizitrat. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden an Siemens Elmiskopen vom Typ I und I a, bei einer Primärvergrößerung von 1000 - 40 000, hergestellt. Die Auswertung erfolgte an dreieinhalbfachen, positiv Papierabzügen.

B e f u n d e

Lichtmikroskopie

Die zeitabhängigen Befunde und Veränderungen an dem Gefäßsystem unseres Mäusestammes in Höhe der Urniere sollen an Hand einiger typischer lichtmikroskopischer Schnitte vom 10. und 11. Tag gezeigt werden.

Bild 1 zeigt einen Querschnitt cranial der Abgänge der Aa.umbilicales und cranial der hinteren Extremitätenknospen. Die Schnittrichtung entspricht nicht ganz einem Vertikalschnitt senkrecht auf einer gedachten Körperachse. Der Schnitt ist linksseitig mehr nach caudal geneigt. Lateral des Neuralrohres sind die sich ausbildenden Spinalganglien erkennbar, noch weiter lateral sind Somiten angeschnitten. Ventral des Neuralrohres ist eine aus wenigen Zellen bestehende, spindelförmige Verdichtung erkennbar, die Chorda. Das zentrale Gefäß ist die Aorta, eingebettet in lockeres Mesenchym, nur begrenzt von einem einschichtigen, ausgezogenen Endothel. An mehreren Stellen lagern sich an das Endothel Mesenchymzellen an. Lateral der Aorta zeigen sich kleine Gefäßlumen, deren Endothel noch flacher ist. Auf Grund ihrer Lokalisation, lateral der Aorta und dorsal der Wolff'schen Gänge, kann es sich nur um die Vv.cardinales post. handeln. Ventromedial des Wolff'schen Ganges ist der Nephrogene Strang erkennbar. Ventral dieses Komplexes liegt die Coelomhöhle, begrenzt durch das Coelomepithel. Auf einem Schnitt, drei bis vier Somiten cranial des in Abb. 1 beschriebenen, sind lateral der Aorta und medial der Wolff'schen Gänge Urnierenkanälchen getroffen. Durch die veränderte Schnittebene auf Grund der physiologischen Krümmung des Embryos, erscheint die Aorta längsoval. Dieser Eindruck wird durch einen segmentalen Gefäßsproß nach dorsolateral, in Richtung auf den Zwischenraum zweier Ursegmente, noch verstärkt. Medioventral des rechten Urnierenkanälchens ist das Lumen der V.subcardinalis dextra erkennbar. Auf der linken Seite ist in diesem Bereich kein Gefäßlumen dieser

Größe zu erkennen. Das Gefäßlumen zwischen Wolff'schem Gang und Urnierenkanälchen auf der gleichen Seite ist als Anastomose zwischen V.cardinalis und V.subcardinalis sin., die auf diesem Schnitt nicht getroffen ist, anzusehen.

Der Wandbau, der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Gefäßstämme, ob arteriell oder venös, erscheint lichtmikroskopisch weitgehend identisch. Das Lumen wird vom umgebenden Mesenchym nur durch eine einzige Zellschicht, dem Endothel, getrennt. Diese Begrenzung ist unregelmäßig, teilweise gebuchtet. Die einzelnen Endothelzellen erscheinen bei den Venen stärker ausgezogen zu sein als bei den Arterien.

Die Querschnitte der längs verlaufenden Gefäße sind bei exakten Vertikalschnitten nur bei der herznahen, paarigen Aorta annähernd kreisförmig, ansonsten mehr oder weniger queroval.

Auffällig ist das Mißverhältnis von dem großen Durchmesser der Aorta zu den sehr kleinen Durchmessern der Venen. Auf Serienschnitten vom 11. Tag hat sich das Bild aufgrund starker Wachstumsverschiebungen im Bereich der dorsalen Körperwand stark verändert. Die stärksten Verschiebungen nach ventral sind zwischen Neuralrohr und Aorta und im Bereich der Keimwülste zu beobachten. Die Ursegmente haben sich aufgelöst. Zwischen Aorta und Neuralrohr entwickelt sich die Wirbelanlage, lateral in die Rippenanlage übergehend. Die Kardinalvenen, die Urnierenkanälchen und die Keimwülste sind nach ventral vorgewachsen. Die dorsolateral der Aorta gelegenen Lumina gehören zu den Vv.azygos und hemiazygos. Die rechte V.cardinalis hat ein größeres Kaliber als die linke. Medioventral der Kardinalvenen sind die Subkardinalvenen zu erkennen. Die Zellverdichtung medial der linken Kardinalvene ist die Anlage der Nebenniere.

Auf einem Schnitt drei Wirbelanlagen cranial stellt sich

das Venensystem vollständig dar. Die rechte Kardinalvene anastomosiert mit der Hemiazygos und der Subkardinalvene der gleichen Seite, während die linke Kardinalvene mit der linken Subkardinalvene anastomosiert. Der Wandbau der venösen Gefäße am 11. Tag ähnelt lichtmikroskopisch dem der arteriellen Gefäße am 10. Tag. Es ist ein einschichtiges, ausgezogenes Endothel, was jedoch noch weniger gebuchtet erscheint als das Endothel der Aorta am 10. Tag.

Das Endothel der Aorta am 11. Tag ist eng gepackt, d.h. der Abstand zwischen den einzelnen Endothelzellen ist gering. Das Endothel ist zum Mesenchym durch eine weitere zelluläre Schicht verstärkt. Weitere morphologische Einzelheiten lassen sich aber nicht darstellen. Offenbar handelt es sich um zwei oder mehr flache Zellschichten.

Auf exakten Vertikalschnitten sind die Querschnitte der Aorta kreisförmig oder längsoval, die Querschnitte der Kardinalvenen immer längsoval.

Elektronenmikroskopie

Mesenchym:

Die verschiedenen epithelialen und endothelialen Strukturen, die im folgenden eingehend beschrieben werden, sind eingebettet in ein typisches, embryonales Mesenchym. Es besteht aus einem lockeren Zellverband mit fortsatzreichen Zellen und dazwischen liegenden, unterschiedlich breiten Interzellularräumen, die teilweise eine beträchtliche Weite erreichen können. Bei der Beurteilung der Zellformen muß auf die geringe Dicke der Schnitte hingewiesen werden. Unterstellt man eine Schnittdicke von $500 \text{ \AA}$ so gelingt es, durch eine etwa 20 my lange Mesenchymzelle ungefähr 400 Schnitte zu legen. Eine Beurteilung der Zellform an Hand eines einzelnen Schnittes ist deshalb nicht möglich. Erst die Betrachtung vieler Schnitte und dem Versuch einer dreidimensionalen Rekonstruktion führen hier weiter. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkung kann angenommen werden, daß diese Mesenchymzellen einen plumpen Zelleib haben, der angedeutet bipolar ist. Von ihm gehen plumpe Fortsätze aus, die an der Basis einen Durchmesser von $0,1 - 1 \text{ my}$ haben, und denen wiederum kleinere spitze oder stummelförmige Fortsätze aufsitzen können. Mit entsprechenden Fortsätzen benachbarter Zellen entstehen Kontakte. An den Berührungsstellen bilden sich unterschiedlich große Kontaktflächen. Ein enger räumlicher Kontakt wird über große Strecken dort beobachtet, wo die Zelleiber selbst zusammenstoßen. Bei höherer Vergrößerung laufen an diesen Stellen die Membranen benachbarter Zellen auf lange Strecken in einem Abstand von $200 \text{ \AA}$ parallel nebeneinander her. Auf kurzen Abschnitten aber geht dieser Interzellularspalt mehr oder weniger verloren, wobei sogar die äußeren Lamellen der Zellmembranen verschmelzen. Es sind hier also "tight junctions" (zonula

occludens), bzw. "close contacts" entstanden.

Die Zellen selbst sind charakterisiert durch einen runden bis ovalen Kern, der angedeutete Einspülungen aufweisen kann. Die Filamente und Granula des Karioplasmas sind vorwiegend locker verteilt, nur im Randbereich findet sich ein schmaler Verdichtungssaum (peripheres Kernchromatin). Ein oder zwei Nucleole heben sich deutlich hervor. Eine größere Aggregation von Chromatin oder anderen Nucleolusbestandteilen in umschriebenen Arealen ist also nicht zu beobachten. Im Cytoplasma überwiegen freie Ribosomen, die in Form von Polysomengruppen vorliegen. Daneben kommen Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums vor, die vereinzelt eine Länge von mehreren Mikron erreichen, oder sogar untereinander anastomosieren. Manchmal sind Verbindungen der endoplasmatischen Hohlräume mit der perinukleären Cysterne nachzuweisen. Die kleinen Mitochondrien sind rund bis oval, ihre Cristae sind wenig dicht gepackt. An manchen Stellen lassen sich unter normalen Bedingungen lokalisierte Aufhellungen der Matrix erfassen. Der Golgi Apparat ist klein und unauffällig. Einzelne Vakuolen, Granula und Fetteinschlüsse lassen sich darstellen.

Im bearbeiteten Zeitraum können im Interzellularraum dieses Mesenchyms noch keine deutlichen Fibrillogenesevorgänge nachgewiesen werden. Die beschriebenen Interzellularräume von beachtlicher Weite sind entweder elektronenoptisch leer oder enthalten nur wenige Strukturbestandteile, die erst bei sehr hoher Auflösung charakterisiert werden können. Bei Anfärbung mit Rutheniumrot lassen sich Glykosaminoglykane (GAGs) darstellen. Sie stellen sich als dunkle, etwa 350-450 Å große Granula dar, von denen feine etwa 30-50 Å breite Filamente ausstrahlen, die sich untereinander vernetzen. Dazwischen finden sich gestreckte Filamente, die unter wechselnden

Winkeln angeschnitten sind. Sie liegen einzeln oder zu mehreren gebündelt unregelmäßig im Interzellularraum verteilt. Diese Filamente müssen in Anlehnung an andere Untersuchungen als Kollagenstrukturen angesehen werden. Daneben kommen besonders an der Zellmembran elektronendichte Plaques vor, in denen auch bei hoher Vergrößerung keine Strukturen feststellbar sind. Ihr Durchmesser beträgt etwa 1-3 my, die sog. "marginal condensations". Diese Beschreibung des lockeren Mesenchyms gilt für den gesamten von uns untersuchten Zeitraum. Deutliche zeitliche Variationen sind nur im Bereich der eigentlichen Gefäßwand darzustellen. An diesen Stellen sollen sie auch beschrieben werden. Sonst finden sich in Abhängigkeit von der Lokalisation nur Variationen der Mesenchymzellen. Die Zellzahl kann stellenweise, besonders zu den umliegenden Blastemen hin, vermehrt sein, d.h. die Zelldichte nimmt zu. Gleichzeitig verringern sie Zahl und weite der Interzellularräume bei Vermehrung und Vergrößerung der Zellkontaktflächen. Die Fortsätze runden sich ab, ihre Zahl und Länge verringern sich.

Gefäße:

Die folgende Beschreibung bezieht sich vorwiegend auf die V.cardinalis im Bereich der Urniere und auf die Aorta in gleicher Höhe. Berücksichtigt werden darüber hinaus noch die kleinen Gefäße in dieser Region des Embryos.

Bei der Betrachtung der Bilder ist das Erkennen der morphologischen Unterschiede zwischen den verschiedenen untersuchten Altersgruppen sehr schwierig. Das beruht zum großen Teil auf dem craniocaudalen Reifungsgefälle. Die Entwicklung ist also im cranialen Abschnitt des untersuchten Gebietes weiter fortgeschritten als im caudalen. Dabei überlappen sich entsprechende Stufen

benachbarter Tage (z.B. cranial Tag 10 und caudal Tag 11) vom morphologischen Standpunkt aus so, daß der Versuch einer Trennung sehr schwierig ist.

Im folgenden sollen deshalb nur korrespondierende Abschnitte der großen Venen und der Aorta verglichen werden ohne weitere Berücksichtigung der Lokalisation und ihrer Erwähnung im Text.

Vene:

Die Vene ist charakterisiert durch ein vorwiegend dünnes Endothel als einzigen Wandbestandteil, eingebettet in lockeres Mesenchym, das keine besonderen Anordnungen zum Gefäß hin ausweist. Die Endothelschicht selbst besteht auf weiten Strecken aus typischen, flachen Endothelzellen, deren kerhaltige Teile sich buckelförmig in das Lumen vorwölben. Die flachen Abschnitte in der Peripherie der Zelle können sehr dünn sein. An manchen Stellen findet man Dicken von nur 750 Å. Diese Zellen enthalten besonders in den peripheren flachen Abschnitten nur wenige Organellen. Im Kernbereich sind sie mehr konzentriert. Neben freien Ribosomen in Polysomenform finden sich wenige kleine Vesikel, kleine Mitochondrien mit wenig Cristae, vereinzelt kurze Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums und ein kleiner Golgi-Apparat. Die Zahl der cytopematischen Strukturen an beiden Zellmembranen und im Cytoplasma sind gering. Der Kern ist meist oval, zeigt ein deutliches Randchromatin und einen mittelgroßen Nukleolus. Neben diesen typischen Endothelzellen kommen in der einschichtigen Wand der Vene noch andere Zelltypen vor. Hier müssen zunächst plume Zellen ohne die typischen plattenförmigen Endothelfortsätze beschrieben werden. Sie sind charakterisiert durch eine große Zahl von Zellorganellen. Zahl und Länge des rauhen endoplasmatischen Retikulums sind ebenso vermehrt wie die Zahl der Mitochondrien und der Polysomen, sowie die Größe des

Golgi Apparates. Diese Zellen kommen stellenweise gehäuft vor, so daß der Eindruck entsteht, es handele sich um kubisches Epithel. Diese Endothelzellen scheinen an den Stellen bevorzugt vorzukommen, wo Aussprossungen aus der Venenwand zu beobachten sind. Darüberhinaus findet sich noch eine Zwischenform, d.h. Zellen, die gekennzeichnet sind durch plumpe Ausläufer. Sie enthalten meistens reichlich Zellorganellen. Oft liegen in einem unbeschriebenen Areal mehrere solcher Fortsätze nebeneinander. In Querschnitten bieten diese Stellen ein sehr unruhiges Bild mit zahlreichen Zellkontakten. Das Lumen der großen Venen ist mit diesen drei beschriebenen Zelltypen kontinuierlich und fast vollständig ausgekleidet. An einigen Stellen lassen sich allerdings elektronenmikroskopisch Lücken darstellen, die morphologisch in zwei Formen unterteilt werden können:

1. Im Bereich der dünnen Endothelplatten finden sich weite Lücken, die einen Durchmesser bis zu 4 μ erreichen können. Es handelt sich hier jedoch nicht um typische Endothellücken, d.h. um Erweiterungen der interzellulären Räume zwischen benachbarten Endothelzellen. Echte Zellkontakte kommen vor und lassen sich häufig dicht neben den Lücken nachweisen. Es handelt sich also hier um intrazelluläre Lücken.

2. Über das gesamte Endothelrohr verstreut läßt sich ein eigenartiges Phaenomen nachweisen, das als physiologische Zellnekrose beschrieben werden soll. Vereinzelt liegen veränderte Endothelzellen diffus verstreut zwischen morphologisch völlig intakten Nachbarzellen. Sowohl das Grundcytoplasma dieser Zellen als auch ihr Karyoplasma lockern sich auf oder sind nicht mehr nachzuweisen, die Elektronendichte nimmt dadurch ab. Alle intrazellulären Räume schwellen, es kommt zu Rupturen der Membranen. Die Reststrukturen des Kernes aggregieren und verplumpen. Schließlich platzt auch die Zellmembran und der Rest ihres Inhaltes wird nach außen frei. Es entstehen so große Lücken im Endothelverband, in denen häufig noch

Zelltrümmer nachzuweisen sind.

Die Lücken im Endothelverband können aber nicht vollständig beschrieben werden ohne Berücksichtigung einer auffälligen Mesenchymreaktion. An den Stellen mit Lücken oder zugrunde gehenden Zellen lagern sich von der Mesenchymseite her große, meistens polygonal geformte Zellen an. Vereinzelt sitzen sie sogar halbmondförmig den Lücken auf und erinnern so an Pericyten. Die Ränder dieser Mesenchymzellen legen sich den Endothelzellen der Umgebung eng an und bieten so häufig das Bild einer vollständigen Abdichtung der Lücken. Vereinzelt sind allerdings noch Spalten zwischen Endothelzelle und Mesenchymzelle darzustellen.

An den Kontaktstellen des Endothels mit den Mesenchymzellen findet man vorwiegend zonulae adhaerentes, also ein Parallelverlauf der Zellmembranen in einem Abstand von 200 Å oder "close contacts", d.h. Verschmälerung des Interzellularspaltes auf 100 Å oder sogar weniger. Unabhängig von diesem Verhalten der Mesenchymzellen, das vielleicht als ein Versuch einer Abdichtung zu werten ist, muß auch aus der Struktur der Kontakte zwischen benachbarten Endothelzellen auf eine ausgeprägte Barrierefunktion der Venenwand geschlossen werden. An den Berührungspunkten zweier Endothelzellen laufen die Zellmembranen bei teilweiser angedeuteter Verzahnung entweder auch in einem Abstand von 200 Å parallel nebeneinander her oder aber der Interzellularspalt wird schmaler bzw. verschwindet ganz. Gleichzeitig verdickt sich an den Stellen mit schmalen oder fehlendem Interzellularraum das angrenzende Cytoplasma. Es sind also hier auch typische "close contacts" oder "tight junctions" (zonula occludens) entstanden.

Bei der elektronenmikroskopischen Betrachtung des venen-nahen Mesenchyms fällt auf, daß die Anordnung und Textur des Mesenchyms keine besondere Ausrichtung auf das

Venenrohr zeigt. Wir fanden keine radiären oder konzentrischen Lagerungen und keine besonders ausgerichteten Zellstränge. Allerdings können die Mesenchymzellen offenbar regellos, entsprechend der mesenchymalen Zellverteilung, durch plumpe Fortsätze mit den Endothelzellen in Kontakt treten. An diesen Stellen können ebenfalls zonulae adhaerentes und "close contacts" dargestellt werden.

Aorta:

Bereits am Tag 10 ist die Aorta in den von uns untersuchten Körperabschnitten elektronenmikroskopisch deutlich von den großen Venen zu unterscheiden. Sie weist schon eine Wandentwicklung auf, die deutlich vom umgebenden Mesenchym abzugrenzen ist. Die Wand besteht aus mindestens einer Lage, an einzelnen Stellen sogar aus mehreren Lagen, langer plattenförmiger Zellfortsätzen zwischen oder an denen einzelne bipolare Zellen liegen. Die Zellfortsätze enthalten als charakteristisches Merkmal bis zu 0,5 μ breite Bündel aus dichtgepackten Filamenten (30-60 $\text{\AA}$). Diese Filamentbündel fehlen in den dünnen Fortsätzen fast vollständig. In den etwas breiteren Fortsätzen verlaufen sie meistens in der Nähe der Zellmembran und parallel zu ihr. Zwischen und neben den Filamenten liegen in den Fortsätzen vorwiegend Polysomen-
gruppen, einzelne kurze Hohlräume des rauen endoplasmatischen Retikulums und wenig cristaearme Mitochondrien. Im kernnahen Bereich dieser Zellen finden sich mehr und größere Organellen und häufig ein Golgi Apparat. Die bipolaren Zellen fallen besonders durch ihren Gehalt an rauhem endoplasmatischen Retikulum auf. Sie ähneln in ihrer Feinstruktur aktiven Mesenchymzellen. Bei Betrachtung von Bildern auf denen das Gefäß unter verschiedenen Winkeln dargestellt wurde, zeigt es sich, daß die Fortsätze im Querschnitt flach oval sind und angedeutet parallel verlaufen. Eine exakte Verlaufsrichtung zur Längs-

achse des Gefäßes scheint nicht vorhanden zu sein. Am ehesten dürfte ein schräger, das heißt ein schraubiger Verlauf in Frage kommen. An einzelnen Stellen, wo dem Endothel diese einschichtigen oder mehrschichtigen Fortsätze noch nicht unterliegen, finden sich plumpe Zellen häufig gruppiert. Sie sind den typischen Mesenchymzellen sehr ähnlich, d.h. sie enthalten reichlich freie Ribosomen und einige Hohlräume des ER. Manchmal gehen von ihnen kürzere plumpe Fortsätze aus. Offenbar bilden diese Zellen die bereits beschriebenen langen platten Fortsätze.

Die unterschiedlich weiten Interzellularräume in der Wand der Aorta sind vorwiegend optisch leer. An einzelnen Stellen jedoch lassen sich Strukturen elektronenoptisch feststellen. Es handelt sich um langgestreckte elektronendichte Plaques, die bei höherer Vergrößerung aus vorwiegend filamentären Elementen zu bestehen scheinen. Darüber hinaus finden sich bereits zu diesem Zeitpunkt schon einzelne oder in kleinen Bündeln zusammengefaßt etwa 100-150 Å dicke kollagene Filamente. Nach Rutheniumrot-Anfärbung kommen die bereits die im Mesenchym beschriebenen GAG-Makromoleküle in unregelmäßiger Verteilung vor.

Das Endothel der Aorta entspricht prinzipiell den morphologischen Verhältnissen der Vene. Auch hier finden wir sehr dünne Abschnitte, die sehr wenig Zellorganellen enthalten und kubisch dicht gepackte Endothelzellen, sowie alle Übergänge. Es fällt bei der Betrachtung von Semidickschnitten und Übersichten auf, daß der Kernbereich der Endothelzellen häufiger knopfartig in das Lumen hereinreicht als bei den vergleichbaren Venen. Auch hier scheint wieder die Endothelzelle um so organellreicher zu sein je weniger flach sie ist.

Interessant sind die engen Zellkontakte zwischen Endothelzellen und Zellen der Aortenwand. Die Endothelzelle und auch die mesenchymale Wandzelle können kurze

stummelförmige Fortsätze aussenden, die sich berühren und hier ein "close contact" oder zonula adhaerens bilden. Daneben gibt es aber auch noch plumpe oder plattenförmige Zellfortsätze von beiden Zellen, die sich stellenweise breitflächig aneinander legen und hier ebenfalls solche Kontaktstellen entstehen lassen. Die Endothelzellen selbst sind untereinander durch "close contacts", aber auch vereinzelt durch "tight junctions" verbunden. Das Typische dieser Kontaktstellen ist die Anhäufung elektronendichten Materials im anliegenden Cytoplasma.

Die Wandentwicklung der Aorta am 11. Tag ist in den untersuchten Körperabschnitten weiter vorangeschritten. Die Wand besteht aus mindestens drei Lagen der langen plattenförmigen und filamentreichen Fortsätze. Daneben kommen aber vermehrt die kurzen plumpen, organellreichen Fortsätze vor. Die Zahl und die Dicke der intrazellulären Filamente parallel zur Zellmembran verlaufend, haben ebenfalls zugenommen. Die an oder zwischen den Fortsätzen gelegenen bipolaren Zellen sind noch organellreicher als am 10. Tag, besonders der Golgi Apparat ist vergrößert. Typisch für die Entwicklung der Arterienwand ist die Verkleinerung der Interzellularräume. Diese enthalten häufig ein filamentäres Material direkt unterhalb des Endothels. Stellenweise ist dieses Material schon zu einer basalmembranähnlichen Form angeordnet.

In den übrigen Interzellularräumen im Bereich der Aortenwand haben darüber hinaus sowohl die Zahl der Kollagenfibrillen, ihre Bündelung und ihre Dicke zugenommen. Man kann jetzt schon Bündel aus 20 Fibrillen beobachten. Die Fibrillendicke beträgt hier bereits 250-300 Å. Eine Querstreifung läßt sich meistens schon angedeutet nachweisen.

Das Bild der Endothelzellen entspricht mit den drei

Zelltypen, flach plump, mit kurzen Ausläufern und kubisch, den bereits geschilderten Verhältnissen des Tages 10.

Diskussion:

Schon bei der lichtmikroskopischen Betrachtung der Aorta und der Vv. cardinales post. läßt sich ein deutlicher Entwicklungsschritt zwischen Tag 10 und 11 nachweisen. Die lichtmikroskopisch beurteilbaren Parameter sind Weite und Form der Gefäße, und andeutungsweise auch ihr Wandbau. Während am Tag 10 die Aorta als weitlumiges, ovales Gefäß im Zentralbereich ventral vom Neuralrohr imponiert, stellen sich die Venen nur als kleine, unregelmäßig begrenzte Lumina dar. Bereits 24 Stunden später haben sich die Verhältnisse grundlegend gewandelt. Neben der Aorta, die einen runden Querschnitt hat, verlaufen weitlumige Venen, die bei glatter Begrenzung einen ovalen Querschnitt haben. Bei höherer Vergrößerung ist die Wand der Aorta deutlich verdickt. Diese Veränderung der lichtmikroskopischen Morphologie zwischen Tag 10 und 11 weisen darauf hin, daß zu diesem Zeitpunkt sich auch funktionell Veränderungen am Kreislauf abspielen müssen. Es kann angenommen werden, daß die Unterschiede zwischen Tag 10 und 11 im untersuchten Bereich, d.h. cranial der Abgänge der Umbilicalarterie und cranial der hinteren Extremitätenknospen, hervorgerufen werden durch den mächtigen Blutbedarf unterhalb dieser Ebene. Es entstehen jetzt die Extremitätenanlagen, die Schwanzknospe entwickelt sich und die Placentaranlage beginnt ihre Funktion aufzunehmen. Die Notwendigkeit diese Proliferations- und Differenzierungsgebiete mit Blut zu versorgen, die Größenzunahme des Embryos und die Größenzunahme des Herzens erfordern und ermöglichen einen höheren Druck in der Aorta. Gleichzeitig vermehrt sich auch die Menge des zurückfließenden Blutes. Große Abflußwege müssen entstehen. Diese morphologisch faßbaren Veränderungen am arteriellen und venösen System spielen sich aber nicht im gesamten Embryonalorganismus ab,

sondern sind typisch für die thoracolumbale Ebene. In den weiter caudal liegenden Bezirken entspricht die Gefäßmorphologie am Tag 11, in den Extremitäten sogar noch später, den geschilderten Verhältnissen des Tages 10 weiter cranial. In den cranialen Abschnitten finden wir bereits vor Tag 11 deutlich konturierte Aorta und Venen, besonders im Kopfbereich, der besonders früh entwickelt ist und versorgt wird. Dieses Verhalten ist zu erklären mit dem bereits in der Eileitung diskutierten Mechanismus der Entstehung großer Gefäße. Es muß angenommen werden, daß zunächst ein Netzwerk untereinander anastomosierender kleiner Gefäße besteht. Geprägt durch Druck und Volumenverhältnisse werden hier bestimmte Bahnen bevorzugt und bleiben schließlich als große Gefäße erhalten (Evans 1909, Stark 1965). Dabei ist natürlich zu berücksichtigen, daß ein genetischer Faktor mitwirkt, besonders bei den arteriellen Gefäßen.

Unabhängig von der funktionellen und der dadurch geprägten morphologischen Situation werden die besprochenen Gefäße immer von einer weitgehend kontinuierlichen Endothelschicht ausgekleidet. Die Endothelzellen sind meistens verknüpft durch besondere Zellkontakte, die sich bei hoher Vergrößerung als "close contacts" oder sogar als "tight junctions" darstellen. In Analogie zu vielen abdichtenden Epithelverbänden muß angenommen werden, daß ein flacher Zellverband, der auf diese Weise untereinander verhaftet ist, eine Permeabilitätsbarriere darstellt (Diamond 1968, Herzer et al. 1970, Farquhar and Palade 1962, Loewenstein, Merker 1969, Kaye et al. 1966). Zweifellos ist die Abdichtung im Bereich der Kontaktstellen nicht, wie früher geglaubt, vollständig. Ein gewisser Transport auf diesem Wege ist sicher möglich, jedoch besteht eine Abhängigkeit von der Molekülgröße und der elektrischen Ladung der durchgehenden Substanzen (McNutt et Weinstein 1970).

Der im Verhältnis zur Molekülgröße relativ lange Weg dicht entlang der begrenzenden Zellmembranen in dem Kontaktbereich läßt aber trotzdem einen starken zellulären Einfluß auf diesen intrazellulären Flüssigkeitstransport vermuten.

Unabhängig von den noch zu besprechenden Lücken im Endothel kann also angenommen werden, daß eine einschichtige Zellauskleidung relativ früh ein intra- und ein extravasculäres Kompartiment trennt. Diese Schicht kontrolliert weitgehend den Flüssigkeits- und Substanztransport in beiden Richtungen. (Wolff, 1971). Das Fehlen einer Wanddifferenzierung im Bereich der Venen und der kleinen Arterien zu diesem Zeitpunkt läßt jedoch vermuten, daß im Gegensatz zu den Verhältnissen im erwachsenen Zustand diese Gefäße durch einen Stoffaustausch direkt mit dem umgebenden Gewebe in Verbindung treten können. Später sind solche Beziehungen wegen der Dicke der Wand unmöglich geworden.

Die Kontinuität und das Funktionieren der Endothelbarriere wird eingeschränkt durch das Vorkommen von zwei Lückenformen im Endothel: intracelluläre und intercelluläre Lücken. Diese Lücken können eine Größe von mehreren Mikron erreichen. Im morphologischen Sinne gesprochen bedingt das die Möglichkeit einer freien Permeabilität selbst der größten vorkommenden Proteine, mit Ausnahme der zellulären Bestandteile des Blutes. Die elektronenmikroskopischen Bilder weisen aber darauf hin, daß diese Diskontinuität des Endothelrohres nicht unkontrolliert oder frei durchgängig ist. Vom Mesenchym her stehen Zellen in einer deutlichen räumlichen Beziehung zu den Lücken. Entweder lagern sie sich an diese Stellen locker von außen an oder nehmen sogar Kontakt mit den angrenzenden Endothelzellen auf. Diese Beteiligung des Mesenchyms in Gefäßnähe an der Abdichtung läßt die Vermutung zu, daß wir hier eine Funktionseinheit zwischen Mesenchym und Endothel vor uns haben.

Eine derartige Zusammenarbeit muß besonders in den Gefäßen gefordert werden, die noch keinen differenzierten Wandbau besitzen, wie wir ihn z.B. bereits am 11. Tag in der Aorta dieser Region finden, also vorwiegend in den kleinen Arterien und im venösen System.

Gewisse Funktionsprobleme der embryonalen Gefäße, z.B. das Offenhalten des Lumens, zweifellos ein wichtiger Faktor wegen des hohen Turgors des Mesenchyms, oder die mechanischen Eigenschaften sowie der Verlängerung und der Verbreiterung des Gefäßrohres sind nur durch Beteiligung des Mesenchyms zu lösen.

Durch die Nekrose einzelner Endothelzellen entstehen ebenfalls Lücken in der Wandauskleidung. Auch hier findet sich eine perizytenähnliche Anlagerung der Mesenchymzellen im Bereich der Nekrosen. Die Mesenchymreaktion macht deutlich, daß es sich bei dem von uns als nekrotisch bezeichneten Zellen um intravitale Vorgänge handelt und nicht um Artefakte. Dafür sprechen auch die gut erhaltenen Zellen in der Nachbarschaft. Bei einem Vergleich der Nekrosetypen des sogenannten physiologischen Zelltores muß diese Form dem sogenannten 3. Typ zugeordnet werden, der in deutlicher Ausprägung im Blasenknorpel zu finden ist, Umweltfaktoren oder Beteiligung lysosomaler Enzyme lassen sich hier nicht nachweisen. Die Zellen lockern und lösen sich auf, ohne daß eine erkennbare Ursache darzustellen wäre. Über die Ursache und über den Mechanismus dieser Nekrosen kann also morphologisch nichts Genaues ausgesagt werden (Schweichel 1970; Schweichel, Merker 1971).

Darüber hinaus weisen einige elektronenmikroskopische Befunde auf einen Einbau der Mesenchymzellen in das Endothelrohr hin. Man findet in den elektronenmikroskopischen Bildern alle Übergänge von den bereits beschriebenen perizytenähnlichen Anlagerungen über kolbenartige Fortsätze in einer Endothellücke bis hin zu Zellen, die nur noch einen schmalen Fortsatz zum Mesenchym hin aufweisen. Dieser

Einbau von Mesenchymzellen in das Endothelrohr scheint uns zur Erklärung des Gefäßwachstums besonders wichtig. Im Untersuchungszeitraum macht ein Vergleich histologischer Bilder vom 10. und 11. Tag die ausgeprägte Verlängerung und Erweiterung der Gefäße deutlich. Mitosen lassen sich nicht oder nur selten nachweisen. Dieser elektronenmikroskopische Befund ist natürlich nicht beweisend solange nicht Untersuchungen mit Colchizin oder H^3 -Thymidin vorliegen. Dennoch möchten wir zunächst als Arbeitshypothese annehmen, daß die kleineren Gefäße und die Venen ihr Endothelrohr durch den Einbau von Mesenchymzellen vergrößern können. Diese Vorstellung würde ähnliche Befunde anderer Autoren bestätigen (Cliff 1966, Bär 1971).

In den von uns untersuchten Zeiträumen lassen sich bereits deutliche Unterschiede im Wandaufbau zwischen Venen und Aorta darstellen. Leider existieren nach unserem Wissen bei der Maus in diesem Entwicklungsstadium noch keine exakten Daten über die Druckverhältnisse im Kreislauf. Eine Relation zwischen Druck und Wandaufbau ist deshalb nicht aufzustellen. Zweifellos muß man aber deutliche Druckunterschiede zwischen Venen und Aorta aufgrund der elektronenoptischen Bilder vermuten. Natürlich können auch hier wieder genetische Einflüsse den Aufbau der Aortenwand prägen, bevor die Druckbelastung als morphogenetischer Reiz wirksam wird. Es liegt nahe, die flachen Zellen mit Filamentbündeln in der frühen Aortenwand als unreife glatte Muskelzellen zu bezeichnen. In Analogie zu anderen Zelltypen, die ähnlich relativ ungeordnete Filamentbündel enthalten (Keyserlingk 1969), kann angenommen werden, daß diese Zellen ebenfalls in der Lage sind, sich zu kontrahieren. Damit sind sie bereits fähig, durch Änderung der Lumenweite regulierend zu wirken. Da die Venenwand nur aus einer Endothelschicht besteht, ist sie zu solcher Leistung nicht fähig.

Zusammenfassung

An Mäuseembryonen der Tage 9-12 wurde der Wandaufbau des Kardinalvenensystems und der Aorta im thorakolumbalen Bereich licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Diese Gefäße sind in ein typisches embryonales Mesenchym eingebettet, bestehend aus plump bipolaren oder fortsatzreichen Zellen mit dazwischen gelegenen, teilweise beträchtlich weiten Interzellularräumen. Als Kontaktformen treten "close contacts" und sogar "tight junctions" auf. Im Interzellularraum beginnt gerade die Fibrillogenese. Bei hoher Vergrößerung lassen sich nach Anfärbung mit Ruthemiumrot 350-450 Å große Glycosaminglycane (GAG)-Granula darstellen.

Die Venenwand wird kontinuierlich durch einen einschichtigen, flachen, typischen Endothelverband gebildet. Neben den flachen Endothelzellen kommen noch zwei Zelltypen vor: plumpe, organellreiche, fast kubische Zellen ohne Fortsätze, besonders im Bereich von Aussprossungen aus der Venenwand und organellreiche Zellen mit kurzen plumpen Fortsätzen. In der Venenwand lassen sich zwei Arten von Lücken nachweisen: im Bereich der typischen Endothelfortsätze treten intrazelluläre Lücken mit einem Durchmesser bis zu 4 µ auf. Die zweite Form der Lücken entsteht durch isolierte Nekrosen von einzelnen Endothelzellen. Beide Lückenarten werden durch perizytenähnliche Mesenchymzellen abgedichtet. Bei Kontakten zwischen Mesenchym- und Endothelzellen an diesen Stellen entstehen "close contacts".

Bei der Aorta ist in den verschiedenen Altersgruppen eine deutliche Zunahme des Wandbaus, abgrenzbar vom Mesenchym nachweisbar. Die Wand besteht aus mindestens einer Lage plattenförmiger Fortsätze mit dichtgepackten Bündeln von Filamenten (30-60 Å) und dazwischenliegenden

bipolaren Zellen, die besonders reich an rauhem endoplasmatischen Retikulum sind. An einigen Stellen des Interzellularraumes lassen sich stellenweise elektronendichte Plaques, die aus filamentärem Material bestehen, nachweisen. Das Endothel entspricht grundsätzlich dem der Vene mit allen Übergängen. Als Kontaktformen treten zwischen Endothel- und Wandzellen "close contacts", zwischen Endothelzellen untereinander auch "tight junctions" auf.

Mit zunehmendem Alter vermehren sich die plumpen organellreichen Zellfortsätze und die Zahl der intrazellulären Filamente. Die bipolaren Zellen werden organellreicher. Auffällig ist die Vergrößerung des Golgi Apparates. Der Interzellularraum unterhalb des Endothels verkleinert sich, das filamentäre Material nimmt stellenweise basalmembranähnliche Form an. In den übrigen Interzellularräumen nehmen Zahl und Dicke der Kollagenfibrillen zu (250-350 Å), eine Querstreifung ist zu erkennen.

Auf Grundlage dieser Befunde wird die Barrierenfunktion der Gefäßbegrenzung als Funktionseinheit zwischen Endothel und Mesenchym bis zur Differenzierung der Gefäßwand diskutiert. Diese Funktionseinheit erklärt auch die Verlängerung und Verbreiterung des Gefäßrohres, so wie die Abdichtung der durch physiologische Nekrosen entstandenen Lücken. Auf Grund der morphologischen Veränderungen in der Arterienwand im untersuchten Zeitraum kann auf veränderte Druckverhältnisse im Kreislauf geschlossen werden. Die flachen Wandzellen der Aorta werden als unreife, glatte Muskelzellen angesehen, ihre ungeordneten Filamentbündel als schon funktionsfähiger kontraktile Apparat.

Literaturverzeichnis

- Auer, J.: Migration process during contogenecy with reference to the venous development in the dorsal body wall.
J.Anat.(London) 80/2, (1946)
- Bär, T.: Über die Morphogenese der kapillären Basalmembran während der Gefäßentwicklung im Cerebralcortex der Ratte. Inaugural-Dissertation an den Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin 1971
- Bremer, J.L.: The development of the aorta and the aortic arches in the rabbits.
Am.J.Anat. 13/2, 111-128, (1912)
- The interrelations of the mesonephros, kidney and placenta in different classes of animals.
Am.J.Anat.19/2, 179-205, (1916)
- Butler, E.G.: The relative Role played by the embronic veine in the development of the mammalian vena cava posterior.
Am.J.Anat.39, 267-353 (1927)
- Butler, H.: The development of the azygos veins in the albino rat.
J.Anat.(London) 84, 83-94 (1950)
- Cliff, W.J.: Observations on healing tissus. A combines light and electron microscopic investigation.
Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Science 733, 246, 305-325(1963)
- Diamond, J.M.: Transport mechanism in the gall bladder. Handbook of Physiology, (W.Heidel, ed. Am.physiol.Soc.)Washington, 1968, 2451-2482

- Evans, H.M.: On the development of the aortae, cardinal and umbilical veins, and the other blood vessels of vertebrate embryos from capillaries. Anat.Record. 3, 498-518, (1909)
- Die Entwicklung des Blutgefäßsystems. Hdb.d.Entwicklungsgeschichte d.Menschen. F.Keibel u. F.P. Mall ed. Bd 2, Leipzig 1911, 551
- Farquhar, M.G., Palade, G.E.: Functional evidence for the existence of a third cell type in the venal glomerulus. J.Cell.Biol. 13.55-87 (1962)
- Felix, W.: Die Entwicklung der Harn- und Geschlechtsorgane. Hdb.d.Entwicklungsgeschichte d. Menschen. F.Keibel u.F.P.Mall ed. Bd.2, Leipzig (1911) 732
- Die Entwicklung der Harnorgane in Hertwig's Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte. Bd.3 I (1905) 81
- Grafe, E.: Beiträge zur Entwicklung der Urniere und ihrer Gefäße beim Hühnchen. Arch.f.mikro.Anat., 67, 143-230 (1905)
- Grünwald, P.: Die Entwicklung der Vena cava caudalis beim Menschen. Zeitschrift f.mikr.-anat.Forschung. 43, 275-331 (1938)
- Haar, J.L.: A phase and electron mikrosopic study of vasculogenesis and erythropoesis in the Yolk sac of the mouse. Anat.Rec. 170, 199-224 (1971)
- Haar, J.L. and G.A.Ackermann: Ultrastructural changes in mouse yolk sac associatet with the initiation of vitelline circulation. Anat.Rec. 170, 437-556 (1971)

Herzer, R., Merker, H. J., Dennhard, R., Haberich, F. J.:
Resorptions- und Sekretionsstudien
am Darm. IV. Die Bedeutung der
Interzellularspalten für den Netto-
flüssigkeitstransport am Dickdarm
mit gleichzeitigem histochemischen
Nachweis von ATPase (Rattenversuche).
Z.ges.exp.Med.152, 8-19 (1970)

Hesseldahl, H. and J. F. Larsen:
Hemopoiesis and blood vessels in
human yolk sac. Acta. anat.78,
274-294 (1971)

His, W.: Lecithoblast und Angioblast der
Wirbeltiere. Abh.d.math-phys.Klasse
d.Kgl.Sächs.Ges.d.Wiss. Bd.23,
Leipzig 1900, zitiert bei Bremer 1912

Hochstetter, F.: Die Entwicklung des Blutgefäßsystems.
Hertwig's Handbuch der vergl. und
expt.Entw.d.Wirbeltiere. 1906 Bd. 3 II
21

Über den Ursprung der arteria subclavia
der Vögel. Morph.Jahrb.16, 484-493
(1890)

Über die Bildung der hinteren Hohl-
vene bei den Säugetieren. Anat.Anz.
2, 867 (1887)

Über den Einfluß der bleibenden Niere
auf die Lage des Urnierenabschnittes
der hinteren Kardinalvenen.
Anat.Anz.,3, 938 (1888)

Entwicklung des Venensystems der
Wirbeltiere. Ergebn.d.Anat.u.Ent-
wicklungsgesch., Bd.3, 460-489 (1893)

- Huntington, G.S. and Ch.F.W. McClure:
The development of the veins in the domestic cat (*Felis domestica*) with special reference 1) to share taken by the supracardinal veins in the development of the postcava and azygos veins and 2) to the interpretation of the variant conditions of postcava and its tributaries as found in the adult.
Anat. Rec. 20, 1-19 (1920/21)
- Kaye, G.F., H.O. Wheeler, R.T. Whittlock, N. Lane:
Fluid transport in the rabbit gall bladder.
J. Cell Biol. 30, 227 (1966)
- Keyserlingk, D. Graf: Über die Bedeutung des intracellulären, kontraktiven Systems für die Lokomotion der Fibroblasten.
Cytobiologie, Bd. 1, 3, 259-272 (1970)
- Lewis, F.T.: The development of the cava inferior.
Am. J. Anat., 1/3, 229-244 (1902)
- Die Entwicklung der Leber.
Hdb. d. Entwicklungsgeschichte d. Menschen. F. Keibel u. F. P. Mall ed.
Bd. 2, Leipzig 1911, 391
- Löwenstein, W.R.: Permeability of membrane junctions.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 137, 44-472 (1966)
- Maximow, A.: Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. 1. Die frühesten Entwicklungsstadien der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo, bis zum Anfang der Blutbildung in der Leber.
Arch. Mikr. Anat. 73, 444-561 (1909)
- McNutt, N.S., Weinstein, R.S.: The ultrastructure of the nexus. A correlated thin-section and freeze-cleave study.
J. Cell Biol. 47, 666-688, (1970)

Merker, H.J., K.Struwe:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zum Problem der Bindegewebigen Interzellularsubstanz. Z.Zellforsch. 115, 212-225 (1971)

Rabl, H.:

Die erste Anlage der Arterien der vorderen Extremitäten bei den Vögeln. Arch.f.mikr.Anat. 69, 340-388 (1907)

Rückert u.Mollier:

Die Entstehung der Gefäße und des Blutes bei Wirbeltieren. Handb.d. vergl.u.expt.Entwicklungslehre d. Wirbeltiere, herausg.von O.Hertwig, Bd. 1, 1019 (1906)

Schweichel, J-U.:

Morphological studies on the physiological cell death during embryonic development. 1.Symposion organized by the Sonderforschungsbereich 29 "Embryonal-Pharmakologie", Free University Berlin, September 14-18, 1970

Schweichel, J-U., H.J.Merker;

The varies types of cell death in embryonic tissue under the electronmicroscope. 1972, im Druck

Stark, D.:

Embryologie. Ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage. Stuttgart, 1965

Thoenes, W.:

Transportwege in den Harnkanälchen der Säugetiere. In: Sekretion und Exkretion. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 315-340 (1965)

Wolff, J.R.:

Ultrastruktur der Kapillarwand im Lehrbuch der Physiologie in Einzeldarstellungen. Bd. "Kreislauf" (eds.Trendelenburg, Schutz) Springer-Verlag im Druck 1971

Abb.1 a: Querschnitt durch ein Mäuseembryo Tag 10 cranial der hinteren Extremitätenknospen. Lateral vom Neuralrohr (Nr) sind Somiten (So) angeschnitten. Die querovale, Erythroblasten enthaltende Aorta (A) ist unregelmäßig durch das Endothel (E) begrenzt, sie ist eingebettet in lockeres Mesenchym (M). Lateral der Aorta sind die Lumina der Vv. cardinales posteriores (Vcp) zu erkennen, ventrolateral dieser Gefäße, der Coelomhöhle (Co) anliegend, die Wolff'schen Gänge (W), medial von diesen die Nephrogenen Stränge (nSt). Vergr.: 1:225

Abb.1 b: Querschnitt ca. 3-4 Somiten cranial der Abb.1 a. Auf Grund der physiologischen Krümmung des Embryos veränderte Schnittebene. Aorta (A) erscheint längs-oval, ventral der V.cardinalis sinistra (Vcps) ist das Lumen der V.subcardinalis sin. (Vscs), medial der Wolff'schen Gänge (W) die Urnierenkanälchen (Uk) angeschnitten. Auf der linken Seite drei Somiten (S). Vergr.: 1:90

Abb.1 c: Vergrößerung von Abb. 1 b, Vergr.: 1:135

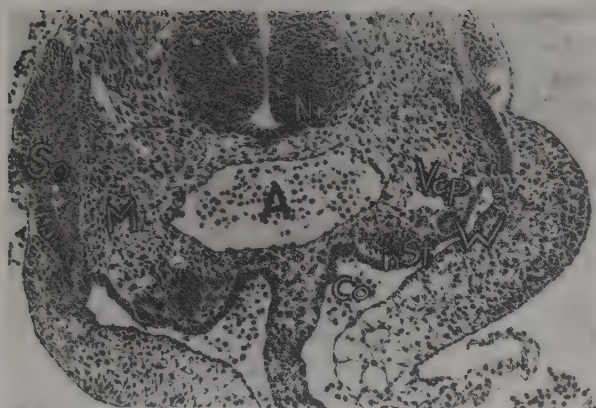


Abb 1a



Abb 1b



Abb 1c

Abb.2 a: Mäuseembryo Tag 11, Querschnitt cranial der hinteren Extremitäten. Die Somiten haben sich aufgelöst, die Wirbelkörperanlage (Wa) ist zu erkennen. Die Keimwülste sind nach ventral ausgewachsen, das Keimepithel (KE) hat sich verdickt. Lateral der Aorta (A) die großkalibrigen Vv.cardinales posteriores (Vcp). Spinalgaglion (SpG), segmentale Arterien (sA), Vergr.: 1:55

Abb.2 b: Querschnitt ca. 3-4 Wirbelkörperanlagen cranial des ersten Schnittes (Abb.2 a). Darstellung des vollständigen Venensystems in diesem Bereich. Dorsolateral der Aorta (A) zeigen sich die Vv. azygos et hemiazygos (Va), ventral davon, zum Teil anastomosierend, die Vv.cardinales (Vc), und die Vv.subcardinales (Vsc). Wolff'scher Gang (W), Urnierenkanälchen (Uk), Keimepithel (KE), Vergr.: 1:90

Abb.2 c: Querschnitt ca. eine Wirbelkörperanlage cranial des 2. Schnittes (Abb.2 b). Mehrschichtiger Wandbau der Aorta erkennbar. Nebennierenanlage (NN). Vergr.: 1:135



Abb 2a

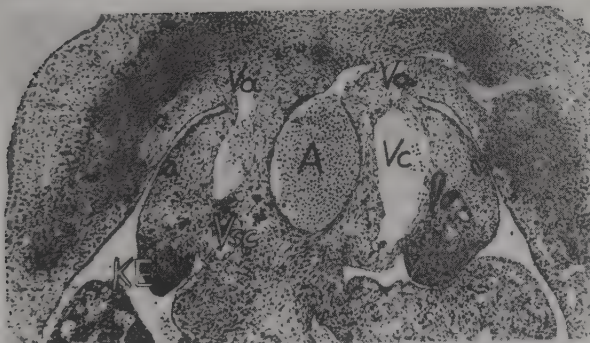


Abb 2b

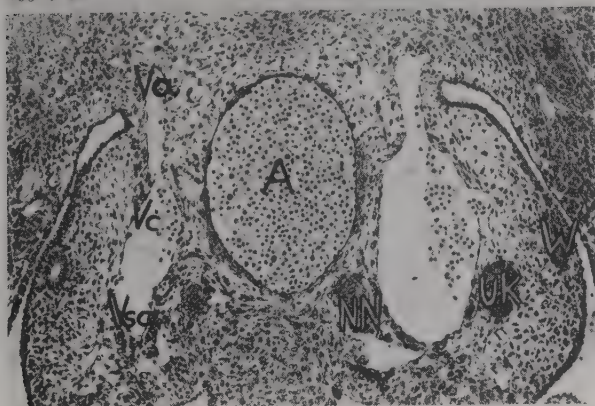


Abb 2c

Abb. 3: Mäuseembryo Tag 11, Mesenchymale Interzellular-
substanz aus der unmittelbaren Umgebung der be-
schriebenen Gefäße mit kollagenen Fibrillen ($\nearrow$)
und Filamenten ($\nearrow$). Durch Rutheniumrot darge-
stellte elektronendichte GAG ($\nearrow$) mit feinen
Filamenten ($\nearrow$). Vergr.: 1:70 000
Inset: GAG-Moleküle mit feinen Fäden in höherer
Vergrößerung. Vergr.: 1:105 000

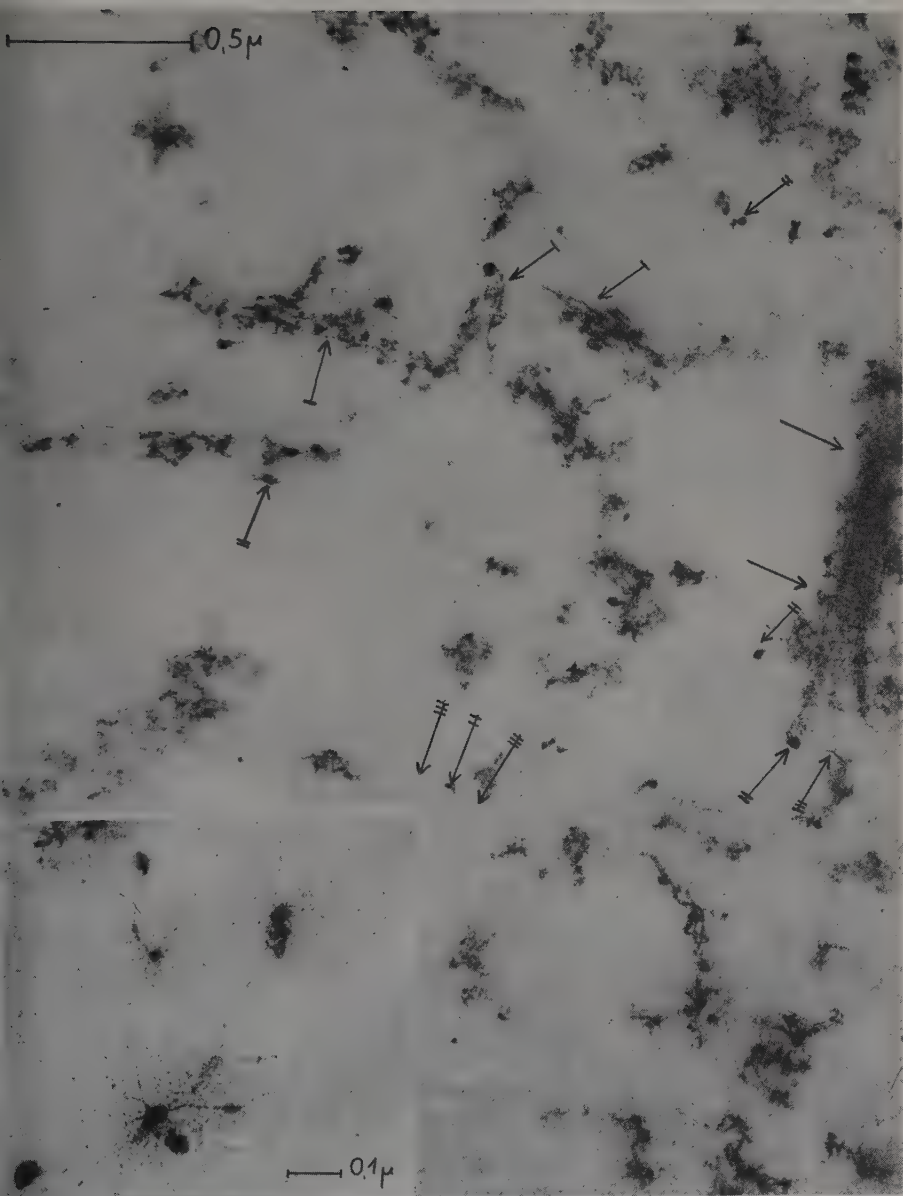


Abb.4a+b: Mäuseembryo Tag 10, Venenwand,
einschichtiges Endothel mit lockerem Mesenchym,
Endothelzelle (E), Mesenchymzelle (M), Lumen (L)
embryonaler Erythroblast (Er), mesenchymales
Interstitium (I), Vergr.: 1 : 7 000

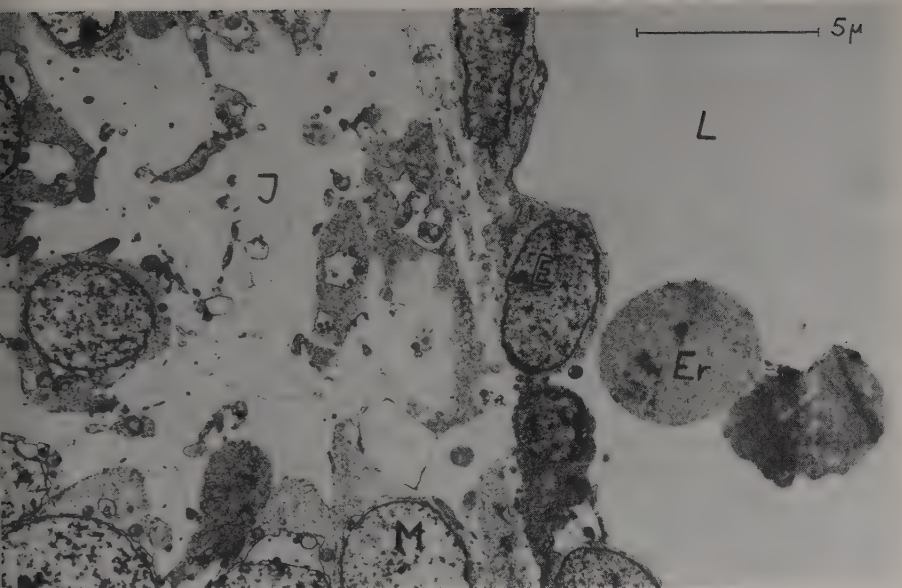


Abb 4a

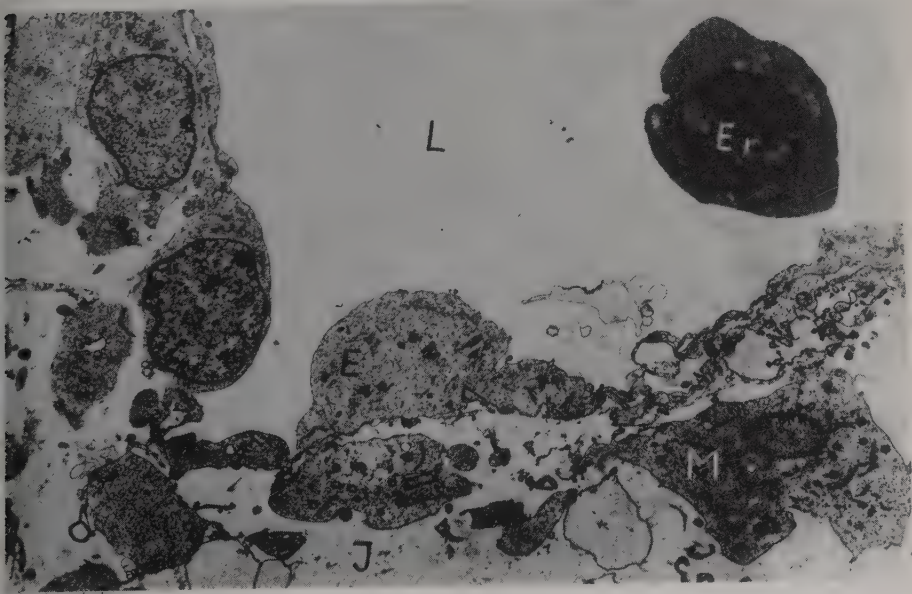


Abb. 5a+b: Mäuseembryo Tag 11,

Venen mit flachem Endothel (E), Kernbereich
etwas in das Lumen (L) vorgebuckelt,
mesenchymales Interstitium (I).

Vergr.: Abb. a = 1 : 5 000
b = 1 : 7 500

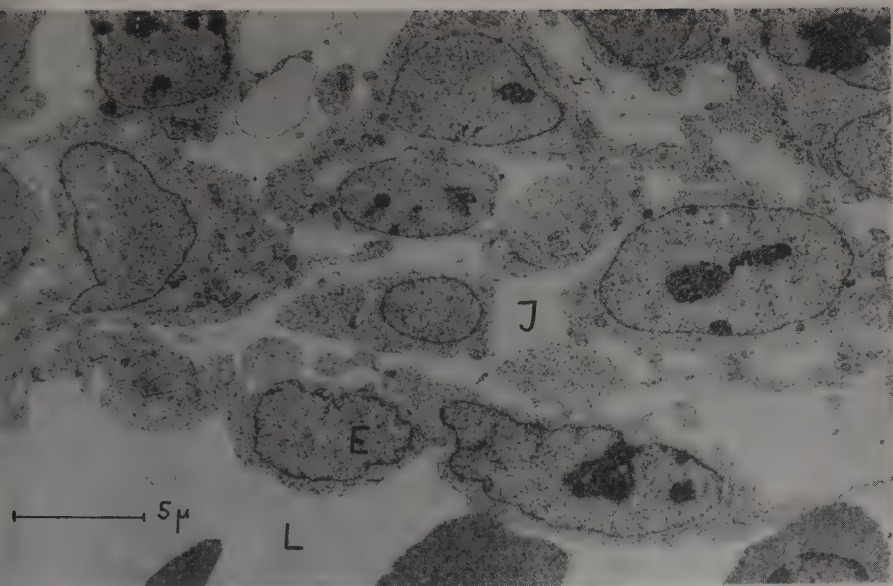


Abb 5a

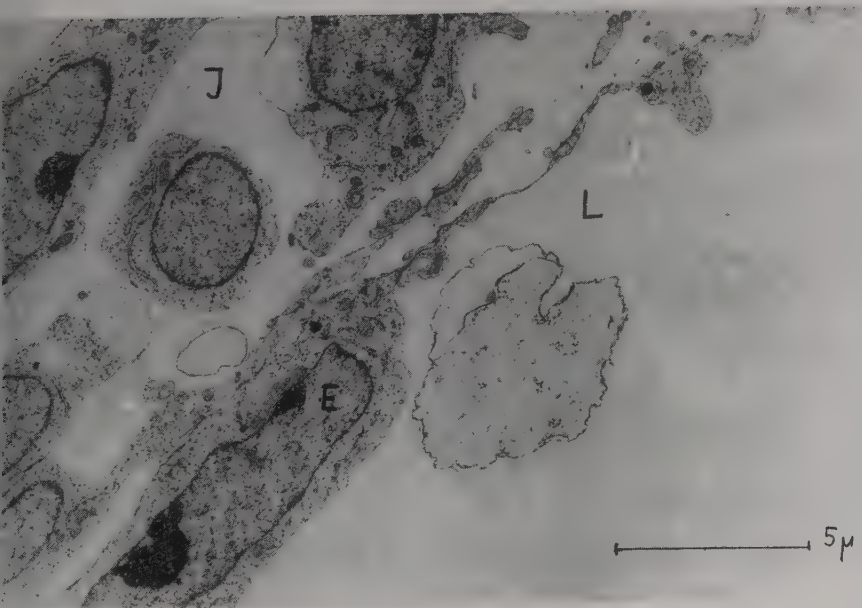


Abb 5b

Abb. 6: Mäuseembryo Tag 10, Venenwand mit Lücken (X),
Mesenchymzelle (M) von außen anliegend.
Lumen (L), Endothel (E), mesenchymales Inter-
stitium (I), Vergr.: 1 : 135 000
Inset: höhere Vergrößerung einer Kontaktstelle
von zwei Endothelzellen mit "close contact"
(↑) und zonulae adhaerentes (↑).
Vergr.: I : 110 000

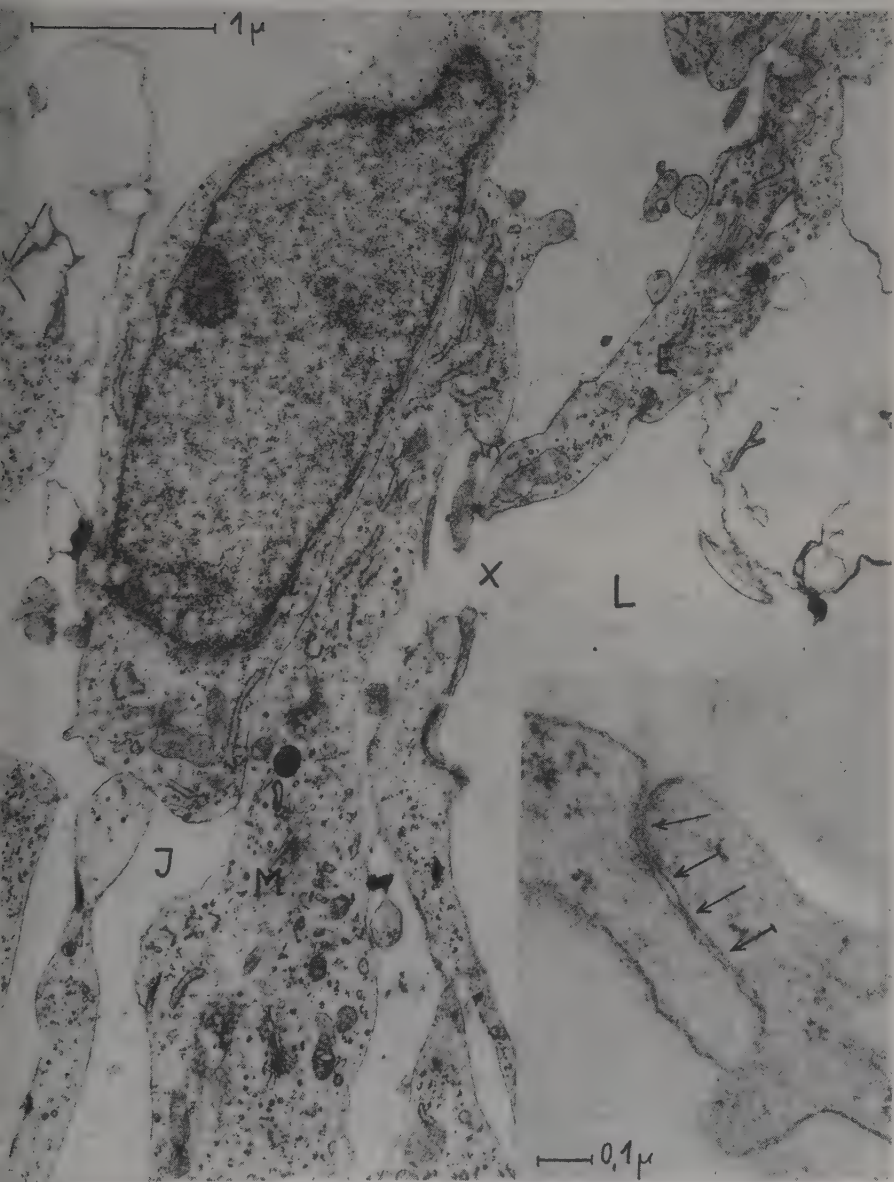


Abb. 7 a: Mäuseembryo Tag 10, Venenwand,
unterschiedliche Endotheltypen zweier neben-
einanderliegender Venenlumina, flaches Endothel
(E₁) und fast kubisches Endothel (E₂) mit kurzen,
plumpen organellreichen Fortsätzen.
Mesenchymzelle (M), Lumen (L), Wolff'scher
Gang (W), Vergr.: 1 : 5 000

Abb. 7 b: Mäuseembryo Tag 10, Venenwand,
plumpes, fast kubisches Endothel (E), mit
zahlreichen Organellen und zahlreichen
Kontakten zu Nachbarzellen (↑), Lumen (L),
mesenchymales Interstitium (I), Vergr.: 1 : 15 000

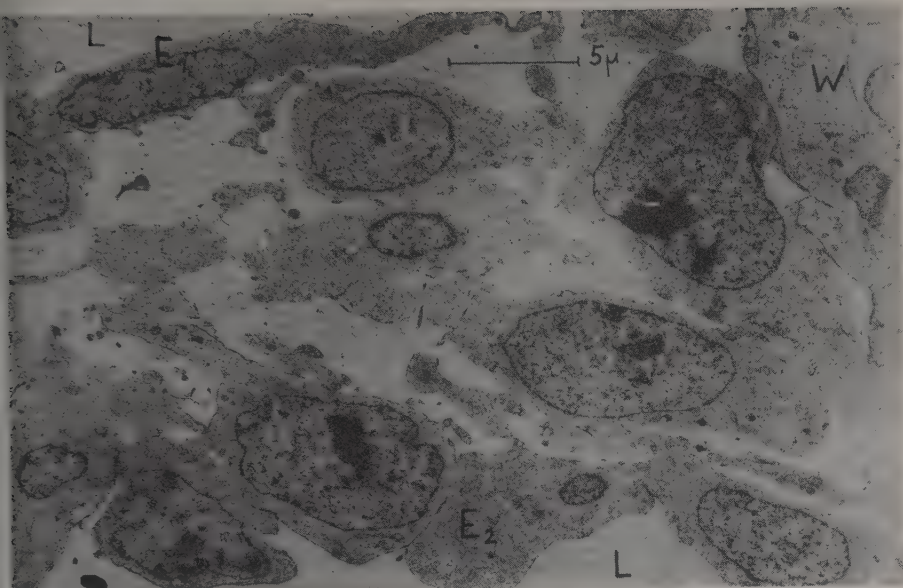


Abb 7a

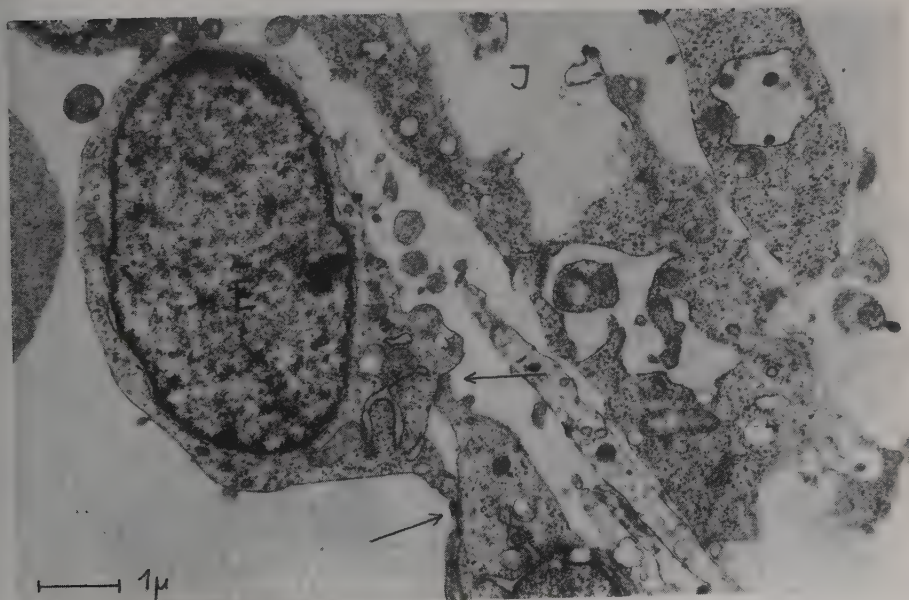


Abb 7b

Abb. 8: Mäuseembryo Tag 11, Venenwand,
Endothellücke ($\nearrow$), Endothelzelle (E),
Mesenchymzelle (M), Nukleus (N),
mesenchymales Interstitium (I),
Vergr.: 1 : 25 000

Abb. 9: Mäuseembryo Tag 11, Wand eines kleinen Gefäßes mit
Endothellücken, durch die sich ein Erythroblasten-
fortsatz ($\nearrow$) geschoben hat. Mesenchymzelle (M) in
engem Kontakt mit Endothelzelle (E).
Embryonaler Erythroblast (Er), Vergr.: 1 : 25 000

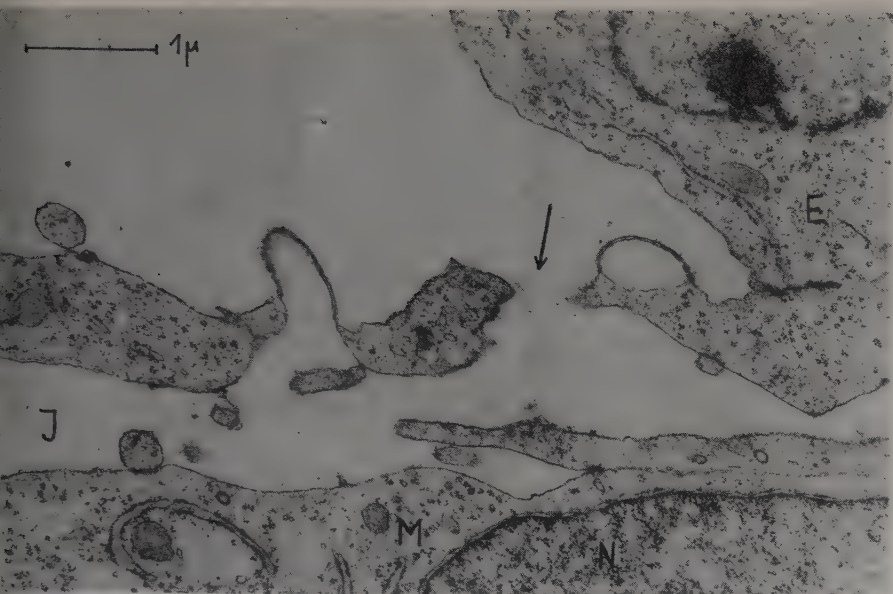


Abb 8

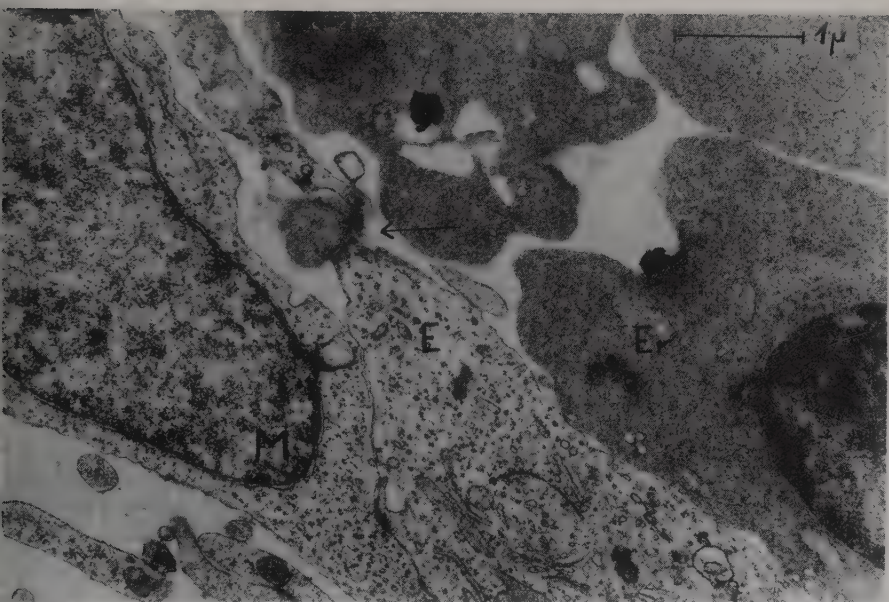


Abb 9

Abb. 10: Mäuseembryo Tag 10, Venenwand,
Endothelzelle (E) in Auflösung, Abdichtung
durch anliegende Mesenchymzelle (M),
Vergr.: 1 : 10 000

Abb. 11: Mäuseembryo Tag 10, Arterienwand mit platt-
ovalen, parallel gepackten Fortsätzen (X),
Lumen (L), Endothelzelle (E), mesenchymales
Interstitium (I), Mesenchymzelle (M),
Vergr.: 1 : 10 000

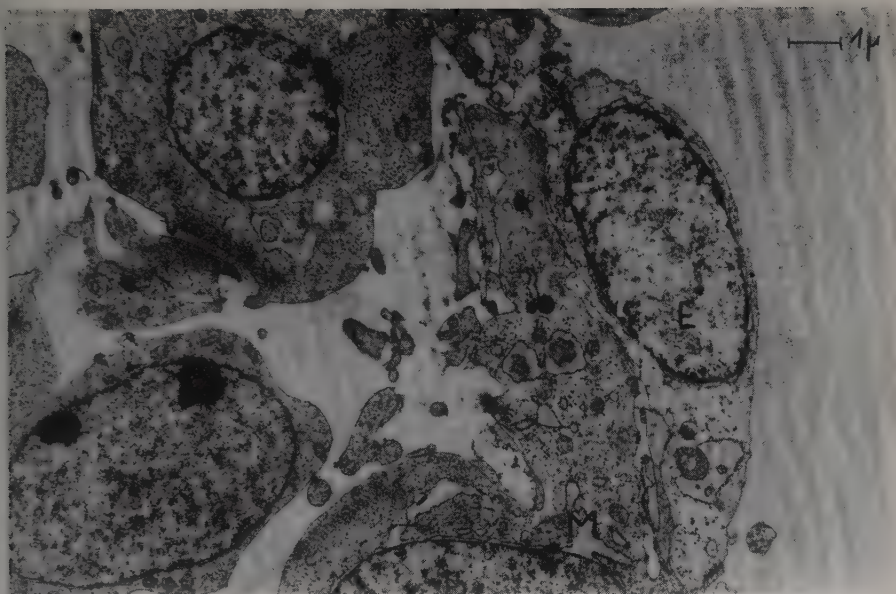


Abb 10

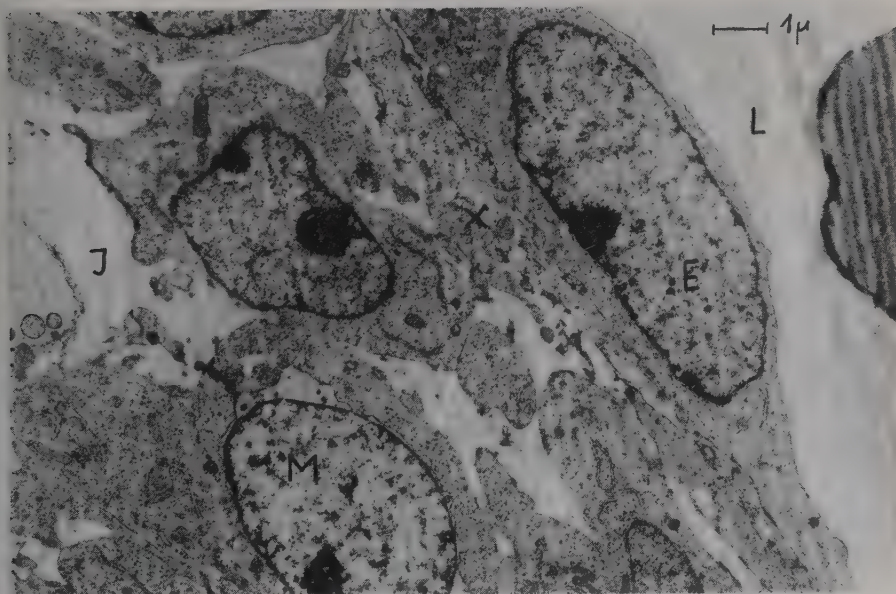


Abb 11

Abb. 12: Mäuseembryo Tag 10, Arterienwand,
Kariolyse (X) im Endothel, Abdichtung durch
eine pericytenähnliche Zelle ($\nearrow$), Lumen (L),
embryonaler Erythroblast (Er), mesenchymales
Interstitium (I), Vergr.: 1 : 15 000

Abb. 13: Mäuseembryo Tag 10, Venenwand,
Ablösung eines Endothelsegmentes ($\nearrow$), Abdichtung des
Defektes durch eine Mesenchymzelle (M), enger
Kontakt zwischen Mesenchymzelle und Endothel ($\nearrow$),
embryonaler Erythroblast (Er), Lumen (L), mesen-
chymales Interstitium (I), Vergr.: 1 : 7 500

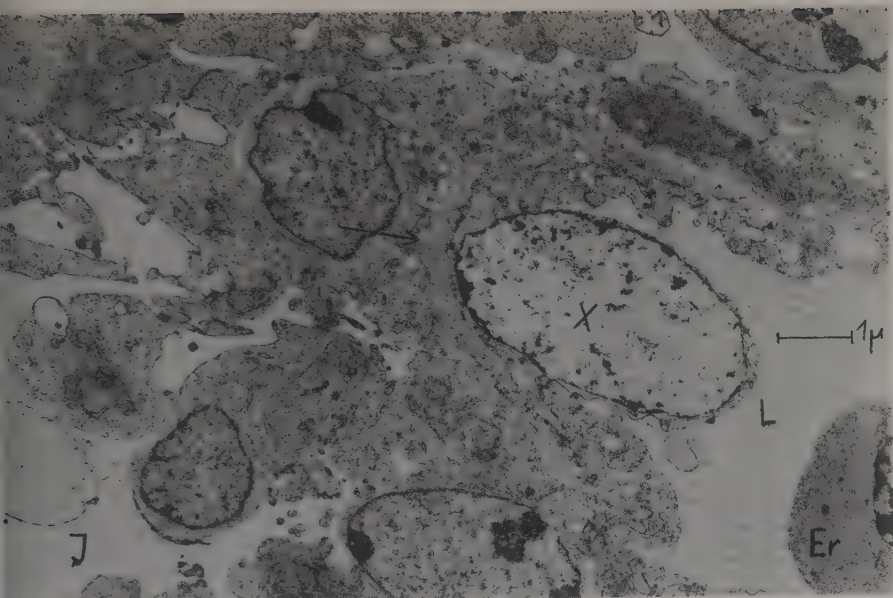


Abb 12

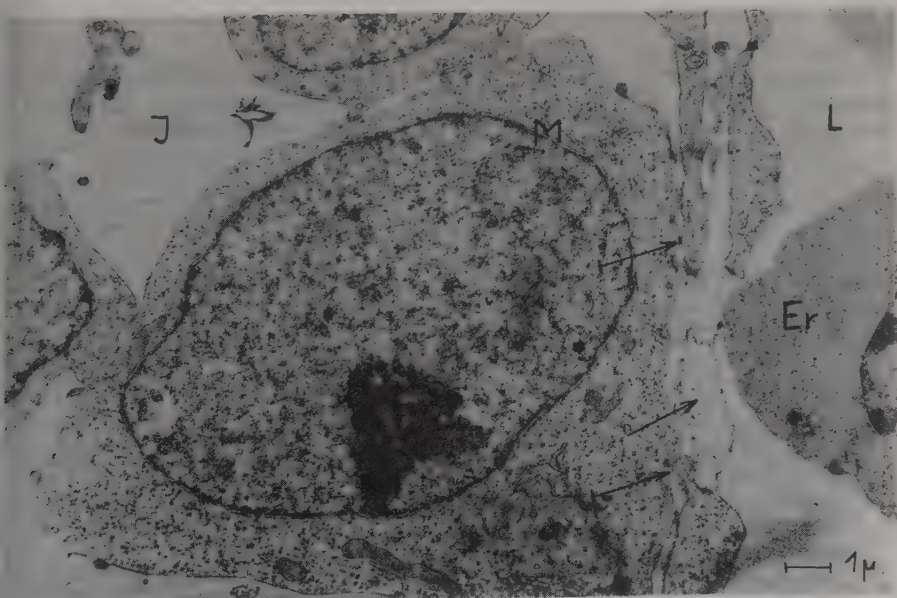
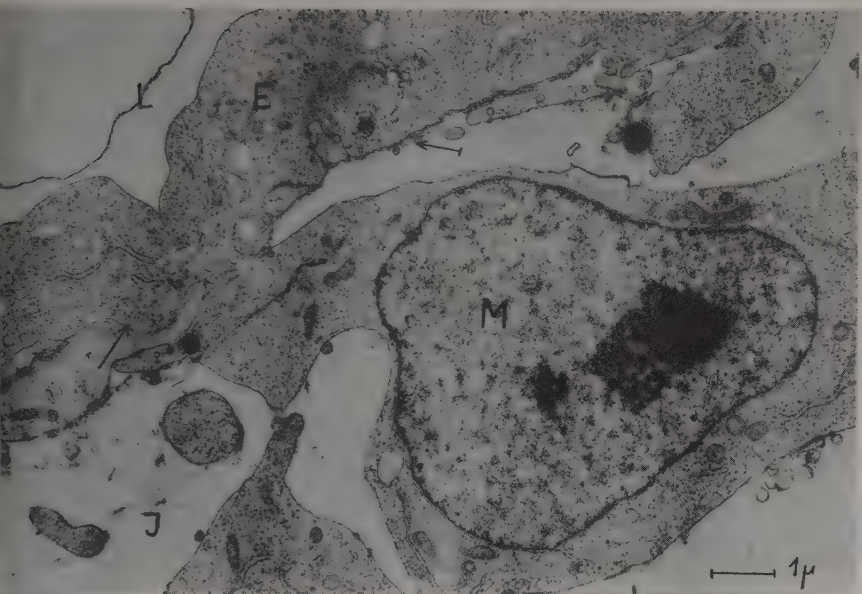


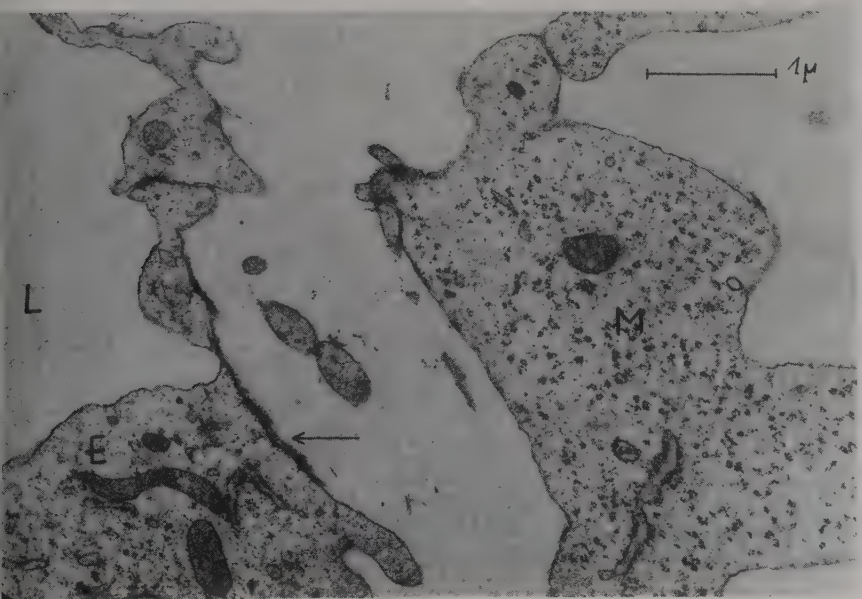
Abb 13

Abb. 14: Mäuseembryo Tag 10, Arterienwand,
enger Kontakt zwischen Mesenchymzelle (M)
und Wandzelle ($\nearrow$), basalmembranähnliches
Material ($\nearrow$), Lumen (L), Endothel (E),
mesenchymales Interstitium (I),
Vergr.: 1 : 12 500

Abb. 15: Mäuseembryo Tag 11, Venenwand,
typischer Aufbau einer Venenwand mit unter-
schiedlich dickem Endothel (E), weitgehend
große, leere Interzellularräume, basalmembran-
ähnliches Material ($\nearrow$), Lumen (L), Mesenchym-
zelle (M), Vergr.: 1 : 25 000



b 14



15

Abb. 16: Mäuseembryo Tag 10, Arterienwand,
deutlich dichtere Packung von Fortsätzen
im Bereich der Wand, Lumen (L), Endothel
(E), plumpe Zellen im Bereich der Wand und
anliegendem Mesenchym (P), mesenchymales
Interstitium (I), Vergr.: 1:7 000

Abb. 17: Mäuseembryo Tag 10, Venenwand,
Kontakt zwischen Endothel mit Verdichtung des
angrenzenden Zytoplasmas (↗), enger Kontakt
(↗) zwischen Mesenchymzelle (M) und Endothel
(E). Lumen (L), Nukleus (N), Vergr.: 1:35 000

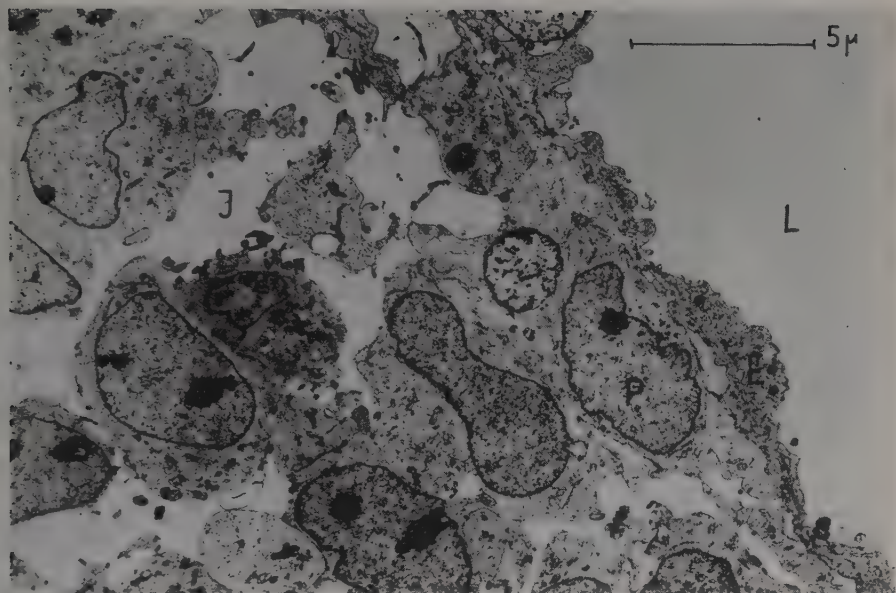


Abb 16

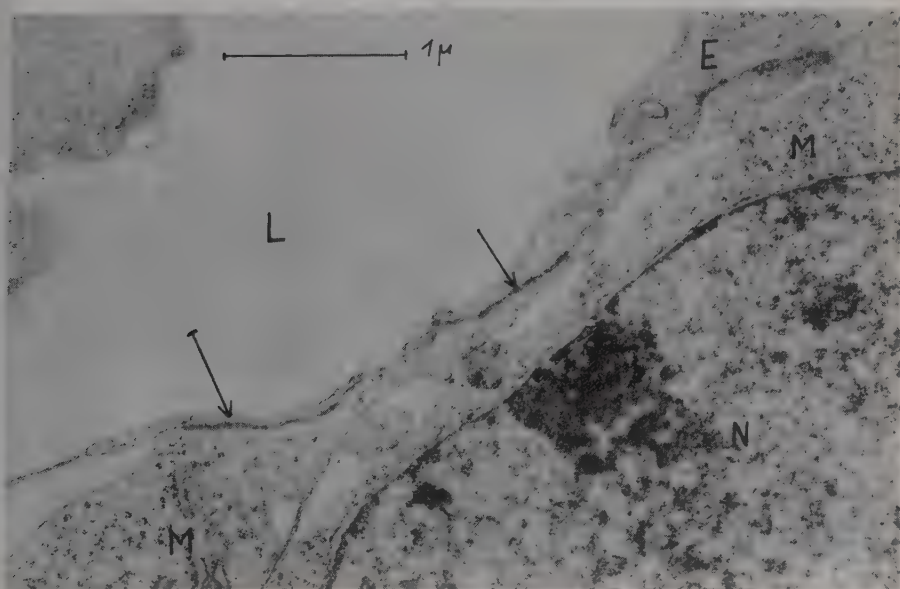


Abb 17

Abb.18 a: Mäuseembryo Tag 11, Arterienwand,
mehrschichtig gepackte Zellen und Zell-
fortsätze in der Arterienwand. Zwischen den
Fortsätzen plumpe, organelle reiche Zellen (P).
Im mesenchymalen Interzellularraum (I) zahl-
reiche Filamente ($\nearrow$), embryonaler Erythroblast
(Er), Lumen (L), Endothelzelle (E), Mesenchym-
zelle (M), Vergr.: 1 : 7 500

Abb. 18b: Höhere Vergrößerung aus der Arterienwand,
filamenthaltige Fortsätze (F), basalmembran-
ähnliches Material ($\nearrow$), interstitielle kollagene
Fibrillen ($\nearrow$), Mitochondrien (Mi), rauhes endo-
plasmatisches Retikulum (R), Cysten des
endoplasmatischen Retikulums (C), Golgi Apparat
(G), Vergr.: 1 : 25 000

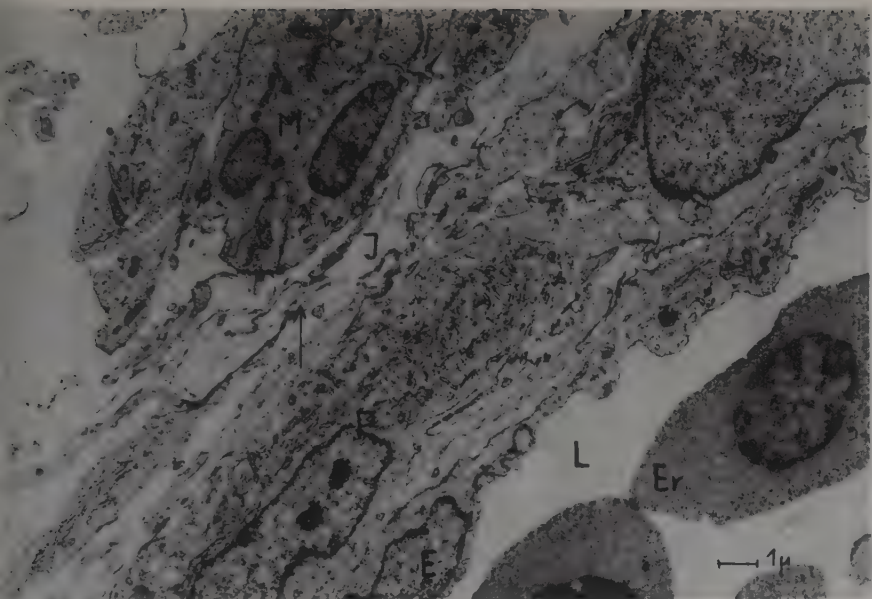


Abb 18a

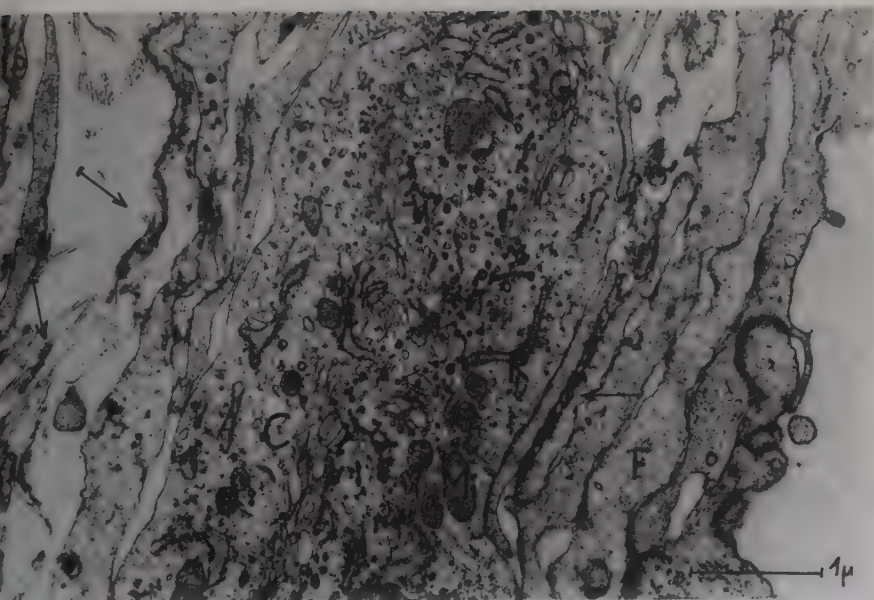


Abb 18b

Abb.19 a: Mäuseembryo Tag 11, mehrschichtige Arterienwand mit dicht gepackten Zellen (P) oder Fortsätzen (X), Embryonaler Erythroblast (Er), Lumen (L), Mesenchymzelle (M), mesenchymales Interstitium (I), Vergr.: 1 : 7 500

Abb.19 b: Höhere Vergrößerung aus der Arterienwand mit flach parallel gepackten Fortsätzen (F), die Filamente enthalten. Basalmembranähnliches Material (↗) im Interzellularraum. Mesenchymales Interstitium (I), Vergr.: 1 : 75 000

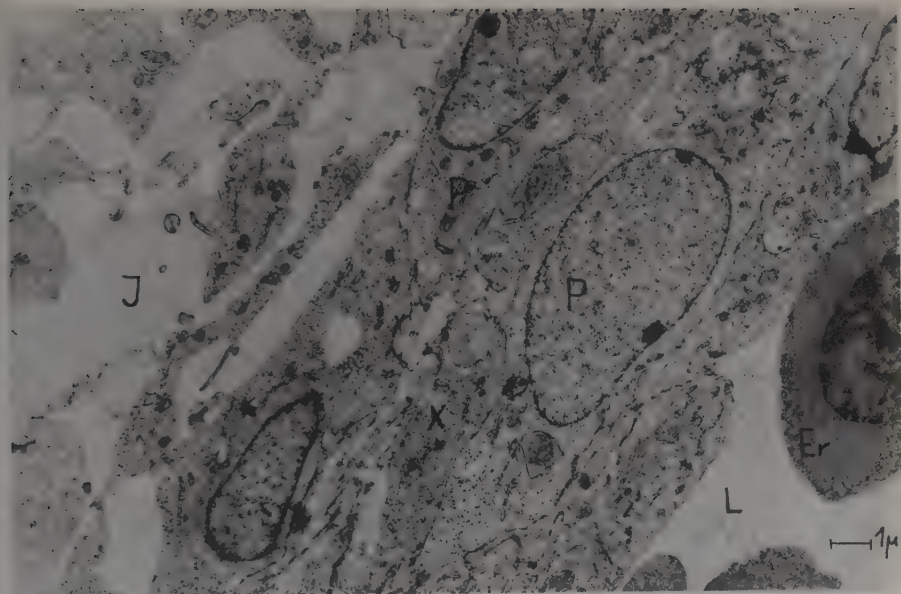


Abb 19a

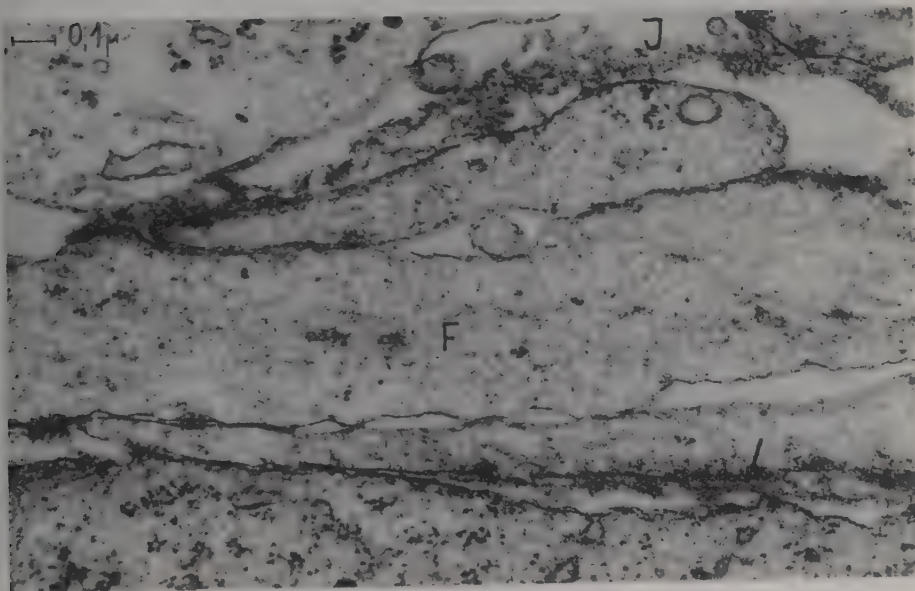


Abb 19b

Abb. 20: Mäuseembryo Tag 11, Arterienwand,
 stummelförmiger Fortsatz ($\uparrow$) einer Endothel-
 zelle (E) mit anliegender Mesenchymzelle (M).
 Durch Schrägschnitt entsteht der Eindruck
 einer zytoplasmatischen Kontinuität. Im
 Interzellularraum filamentäres (*) basal-
 membranähnliches Material (X).
 Golgi Apparat (G), Mitochondrien (Mi), Nukleus (N)
 Vergr.: 1 : 42 000
 Inset: Kontaktstelle zweier Endothelzellen
 mit "close contact" ($\uparrow$) und zonulae adhaerentes ($\uparrow$),
 Vergr.: 1 : 70 000

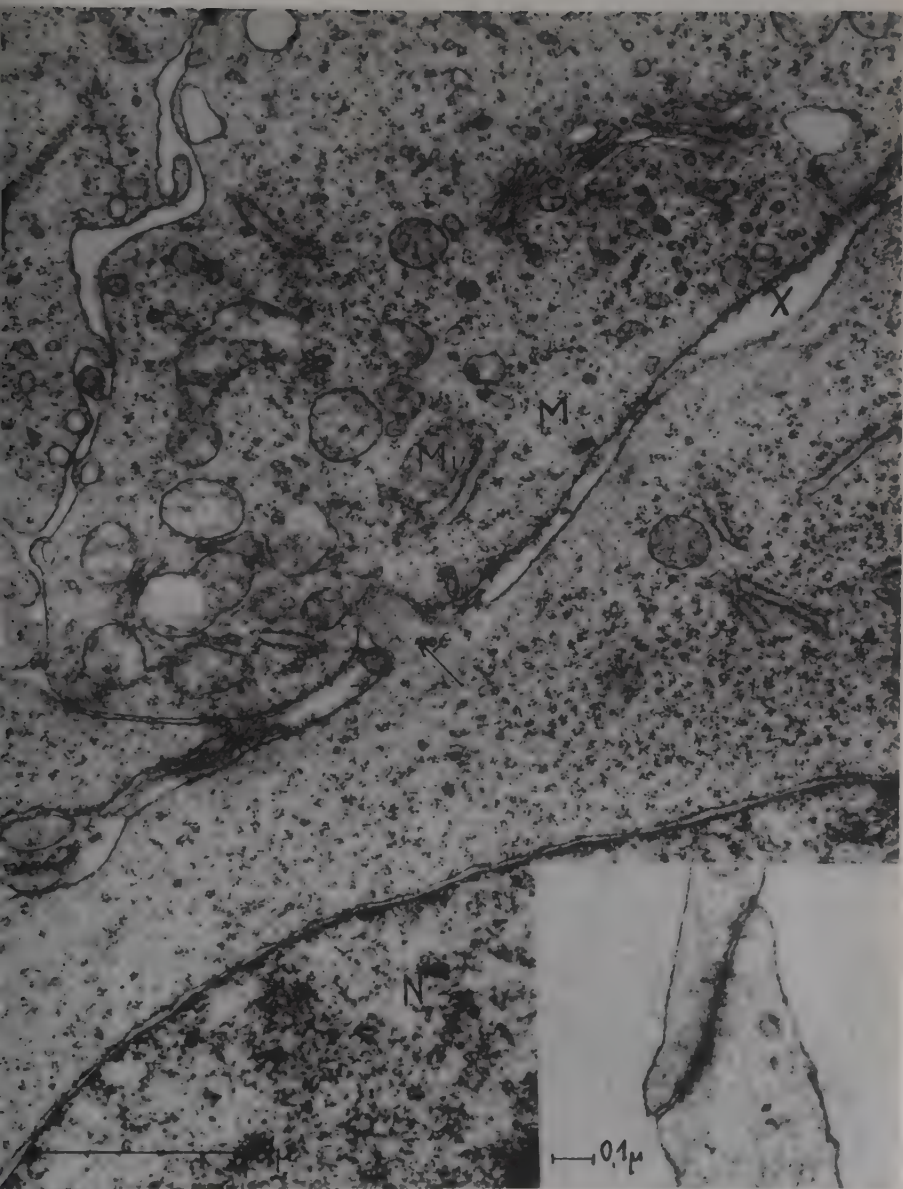


Abb 20

Abb. 21 a: Mäuseembryo Tag 11, Arterienwand,
Mitose einer Endothelzelle (X),
Vergr.: 1 : 5 000

Abb. 21 b: Mäuseembryo Tag 11, Arterienwand,
Mitose einer Wandzelle (+),
embryonaler Erythroblast (Er), Lumen (L),
Endothelzelle (E), Mesenchymzelle (M),
mesenchymales Interstitium (I),
Monocyt (Mo), Vergr.: 1 : 7 500

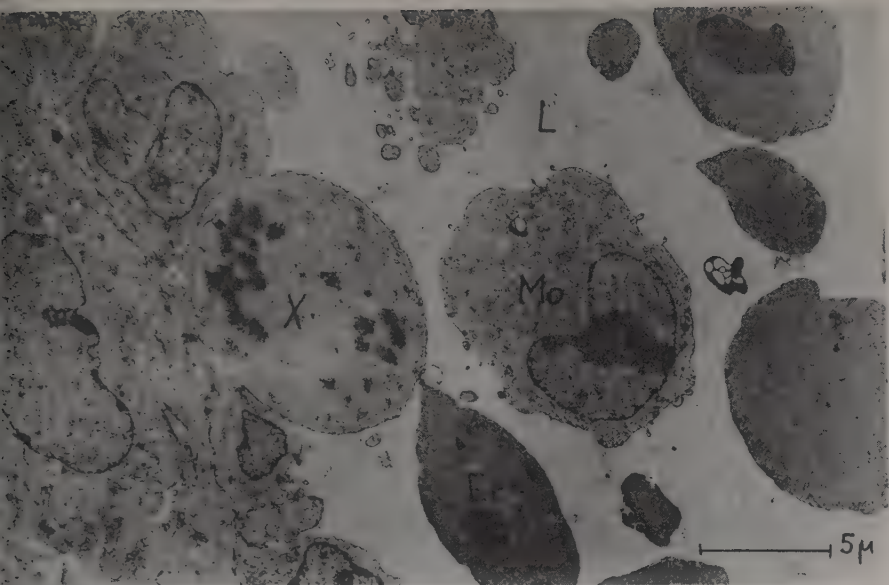


Abb 21a

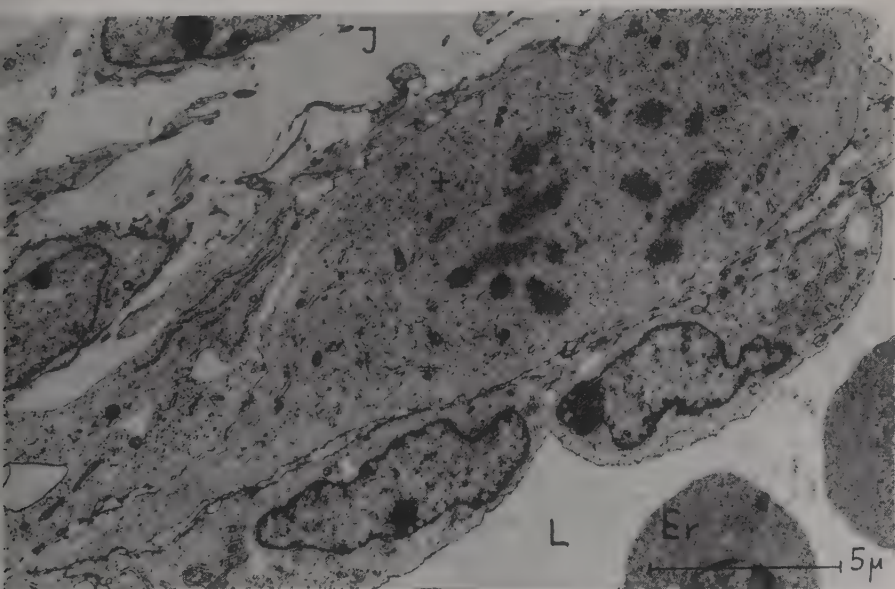


Abb 21b

5.3.1972

Lebenslauf

1. Dez. 1942 als Sohn des Arztes Dr. Wilhelm Borowski und der Ärztin Dr. Ilse Borowski geb. Meilchen, in Danzig geboren.
4. März 1963 Abitur an der Wald-Oberschule in Charlottenburg.
7. Okt. 1965 Ärztliche Vorprüfung an der F.U.B.
25. Jan. 1968 Eheschließung mit Dr. Hendrikje Borowski geb. Zuschneid.
21. März 1969 Ärztliche Prüfung an der F.U.B.
6. Juni 1969 Geburt unseres Sohnes Boris Gregor.
- 1.5.69-30.4.70 Medizinalassistent am Physiologischen Institut der F.U.B.
- 1.7.70-31.10.70 Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit.
- 1.11.70-28.2.71 Medizinalassistent auf der inneren Abteilung des Krankenhauses der Berliner Vollzugsanstalten.
- Seit dem 1.4.71 bin ich wissenschaftlicher Assistent am II. Anatomischen Institut der F.U.B.

